

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Tese de Doutorado

**Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela criança e
Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
(TDAH) aos seis anos de idade**

Bianca Del Ponte da Silva

Pelotas, 2016

Bianca Del Ponte da Silva

**Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela criança e
Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
(TDAH) aos seis anos de idade**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Epidemiologia.

Orientador (a): Professora Dra. Iná S. dos Santos
Co-orientador (a): Dra. Luciana Anselmi

Pelotas, 2016

S586c Silva, Bianca Del Ponte da

Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela criança e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) aos seis anos de idade. / Bianca del Ponte da Silva; orientadora Iná S. dos Santos. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2016.

227 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pelotas ; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2016.

1. Epidemiologia 2. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade I. Título.

CDD 614.4

Banca examinadora:

Dra. Sandra Petresco

Examinadora externa

Professora Dra. Helen Gonçalves

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Examinadora interna

Professora Dra. Juliana Vaz

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Examinadora interna

Professora Dra. Iná S. dos Santos

Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Orientadora

*Dedico este trabalho ao
meu marido e meu filho.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me presenteado com uma vida repleta de realizações.

Ao meu marido Lucimar e meu filho Miguel. Obrigada meus amores pelo incentivo, apoio, companheirismo e carinho. Sem vocês o caminho seria muito mais difícil.

A minha família (pais, irmãos, madrinha e prima) que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

A minha orientadora Iná, um exemplo de responsabilidade, organização, dedicação e serenidade. Obrigada Iná por todo aprendizado que me oportunizasse e continua oportunizando. Agradeço ainda a minha co-orientadora Duda pelas importantes contribuições.

Não poderia deixar de agradecer a Luciana Tovo-Rodrigues e a Cecília Assunção. Muito obrigada pela ajuda de vocês!

Aos colegas de doutorado, em especial Gabriela, Marília e Vera que tornaram a trajetória muito mais leve e prazerosa.

Agradeço também aos professores e funcionários do programa.

Resumo

SILVA, Bianca Del Ponte. **Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela criança e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) aos seis anos de idade.** 2015. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por sintomas persistentes de desatenção, impulsividade e hiperatividade. É um transtorno neurobiológico que atinge cerca de 6% das crianças em idade escolar, sendo o mais prevalente transtorno mental na infância e a principal causa da procura por serviços de saúde mental para crianças e adolescentes.

O TDAH é uma doença multifatorial, com etiologia complexa e forte herdabilidade. Fatores nutricionais, no período gestacional, têm sido investigados como determinantes de TDAH, como por exemplo, ingestão de ácido fólico, ferro, omega-3 e cafeína. Efeitos de exposições nutricionais na infância sobre TDAH também vêm sendo explorados. Os estudos apontam para um efeito protetor da maior ingestão de ferro, zinco e ácidos graxos poliinsaturados e, em contrapartida, um efeito adverso da maior ingestão de corantes, conservantes e açúcar. No entanto, os achados são inconsistentes.

Tendo em vista a escassez de estudos sobre o consumo de cafeína na gestação e TDAH e da inconsistência dos achados acerca do efeito do açúcar sobre o TDAH, esta tese avaliou o efeito do consumo materno de cafeína durante a gestação e do consumo de açúcar pela criança sobre o desenvolvimento de TDAH aos seis anos de idade, entre as crianças pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Os membros da Coorte foram avaliados ao nascimento, aos três meses e com um, dois, quatro, seis e dez anos de idade. Ao nascimento foram obtidas informações sobre o consumo materno de cafeína durante a gestação. Aos seis anos, o consumo alimentar da criança foi avaliado por meio de questionário de frequência alimentar, que possibilitou avaliar o aporte de sacarose presente nos alimentos. A presença de TDAH foi avaliada aos seis anos de idade, por meio do questionário *Development and Well-Being Assessment*, aplicado às mães.

Um total de 3585 crianças foram incluídas nas análises sobre cafeína e 3240 nas análises sobre sacarose. Os resultados mostraram uma prevalência de TDAH de 2,6% (IC95%: 2,1-3,2), sendo 3,4% (IC95%: 2,9-3,9) entre os meninos e 1,8% (IC95%: 1,4-2,2) entre as meninas. A prevalência de alto consumo de cafeína (≥ 300 mg/dia) foi de 15,4%

(IC95%: 11,0-19,8), 19,2% (IC95%: 13,5-24,9), 17,9% (IC95%: 12,6-23,2) e 16,4% (IC95%: 11,6-21,2), durante toda a gestação e no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente. O consumo pesado de cafeína pela mãe, durante a gestação, não esteve associado ao TDAH na análise bruta ou ajustada, tanto para meninos quanto para meninas. Já o consumo de açúcar pela criança esteve associado ao TDAH entre meninos aos seis anos de idade. O consumo médio de sacarose entre crianças com e sem TDAH foi 129,67 (73,72) e 108,49 (69,22) g/dia, respectivamente. Na análise bruta, os meninos no maior tercil de consumo de sacarose por dia apresentaram uma chance 3,60 (IC95%: 1,72-7,52) vezes maior de ter TDAH, quando comparados aos do menor tercil tomados como referência. Após ajuste para confundidores, a associação permaneceu (RO: 2,67; IC95%: 1,22-5,85). Entre as meninas não se observou associação, tanto na análise bruta (RO: 1,40; IC95%: 0,60-3,27) quanto na ajustada (RO: 1,11; IC95%: 0,41-2,99).

Em síntese este estudo revelou que o consumo materno de cafeína na gestação não esteve associado ao TDAH. Por outro lado, o consumo de açúcar pela criança associou-se a uma maior prevalência de TDAH, entre os meninos, aos seis anos de idade. Tais achados têm grande importância em saúde pública uma vez que sugerem que o consumo de sacarose pode ser um fator prevenível de TDAH na infância.

Abstract

SILVA, Bianca Del Ponte. **Maternal caffeine intake during pregnancy, consumption of sugar in childhood and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).** 2015. Thesis (Doctorate in Epidemiology). Post-graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2015.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a dysfunction characterized by persistent symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity. With a worldwide prevalence among school-aged children of nearly 6%, ADHD is the most prevalent mental disorder in childhood and the main cause for mental health care seeking during childhood and adolescence.

ADHD is a disease with complex multifactorial aetiology and a strong heritability. Several epidemiological studies identified higher prevalence of ADHD among boys and in children from low socio-economic families. The role of maternal nutrition during pregnancy (folic acid, iron, omega-3, and caffeine intake) over the occurrence of ADHD at the offspring has been investigated. Similarly, the role of nutritional exposures in childhood over the development of ADHD has also been explored. Some of these studies found that a higher iron, zinc and polyunsaturated fatty acids intake has a protective effect, whereas a higher consumption of food containing colorants and preservatives, as well as sugar, increase the risk of ADHD. However the findings are still inconsistent.

Considering the scarcity of studies on the effect of maternal consumption of caffeine during pregnancy and the lack of consistency of finding that investigated the effect of sugar, this thesis was planned to assess the relationship between those characteristics and the development of ADHD at six years of age among children from the Pelotas 2004 Birth Cohort. The cohort participants were assessed at birth, at three months and at one, two, four, six, and ten years of age. At birth we obtained information about maternal caffeine consumption during pregnancy. At the six-year follow-up child food intake was assessed by means of Food Frequency Questionnaire that allowed estimate the sugar intake from sweet food sources. The presence of ADHD was assessed by the application of the Development and Well-Being Assessment instrument that was answered by the mothers.

A total of 3585 children were included in the analyses of the effect of caffeine and 3240 in the analyses of the effect of sacarose. The general prevalence of ADHD was 2.6% (IC95%: 2.1-3.2). Among boys the prevalence was 3.4% (IC95%: 2.9-3.9) and among

girls 1.8% (IC95%: 1.4-2.2). The prevalence of heavy caffeine consumption (≥ 300 mg/day) was 15.4% (IC95%: 11.0-19.8), 19.2% (IC95%: 13.5-24.9), 17.9% (IC95%: 12.6-23.2), and 16.4% (IC95%: 11.6-21.2), during the entire pregnancy and at the first, second and third trimester of pregnancy, respectively. Heavy maternal caffeine consumption during pregnancy was not associated with ADHD in crude or adjusted analysis. These results did not change after stratification for child sex. On the other hand, sugar intake by the child at the age of six years was associated with ADHD. The mean daily sugar intake among children with and without ADHD was 129.67 (73.72) and 108.49 (69.22) grams, respectively. Boys in the highest sugar intake percentile (121-525 g/day) had a chance 3.60 (95% CI: 1.72-7.52) fold higher of presenting ADHD than those at the lowest intake percentile (5-71 g/day). This result did not lose significance after controlling for confounders (OR: 2.67; 95% CI: 1.22-5.85). Among the girls there was no association, both in the crude (OR: 1.40; 95% CI: 0.60-3.27) and the adjusted analysis (OR: 1.11; 95% CI: 0.41-2.99).

In summary this study showed that maternal caffeine consumption in pregnancy was not associate to ADHD whereas sugar intake by the boys at the age of six years was. These findings have a huge importance to the field of public health because it suggests that sugar may be a preventable factor for ADHD in childhood.

Sumário

Apresentação.....	10
1. Projeto de Pesquisa.....	11
2. Relatório de trabalho de campo.....	128
3. Artigos.....	172
3.1. Artigo de revisão.....	173
3.2. Artigo original 1.....	183
3.3. Artigo original 2.....	207
4. Nota à imprensa.....	225

Apresentação

A presente tese de doutorado foi estruturada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. Inicialmente, é apresentado o projeto de pesquisa, seguido pelo relatório de campo, logo após os três artigos científicos e por fim o comunicado para a imprensa local com os principais resultados da tese.

Artigo de revisão: Foi intitulado como **Consumo de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão sistemática da literatura.** O objetivo desta revisão de literatura foi identificar, mediante revisão sistemática da literatura, as evidências acerca da associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e o TDAH. Este artigo foi publicado pela revista *Cadernos de Saúde Pública*.

Artigo original 1: O artigo intitula-se **Caffeine consumption during pregnancy and ADHD at the age of six years: a birth cohort study.** O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e o TDAH aos seis anos de idade. Para tanto, foram utilizados dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. Este artigo foi submetido para a revista *Pediatrics*.

Artigo original 2: Este artigo foi intitulado como **Efeito do açúcar sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.** O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre o consumo de açúcar pela criança e o TDAH aos seis anos de idade. Foram utilizados dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. Este artigo será submetido para a revista *American Journal of Clinical Nutrition* após as recomendações da banca.

1. Projeto de pesquisa



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



PROJETO DE PESQUISA

*Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela
criança e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)
aos seis anos de idade*

Bianca Del Ponte da Silva

Pelotas, 2014

Bianca Del Ponte da Silva

Consumo materno de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar pela criança e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)
aos seis anos de idade

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 Ciências (área do conhecimento: Epidemiologia)

Orientadora: Iná dos Santos

Co-Orientadora: Luciana Anselmi

Pelotas – RS

2014

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é o mais prevalente transtorno neuropsiquiátrico no mundo. O distúrbio é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Pode estar associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida, podendo ter impacto negativo no desempenho escolar e na relação intrafamiliar, além de frequentemente persistir até a idade adulta, provocando prejuízos cumulativos ao longo do desenvolvimento dos indivíduos afetados.

A fisiopatologia do TDAH é complexa e parcialmente compreendida, sem que haja uma causa específica, sugerindo etiologia multifatorial, com uma combinação complexa de ambiente, fatores genéticos e biológicos. Estudos epidemiológicos têm apontado para uma maior prevalência de TDAH entre os meninos e nas crianças pertencentes a famílias com piores condições socioeconômicas. Fatores nutricionais, no período gestacional, têm sido investigados como determinantes de TDAH, como por exemplo, ingestão de ácido fólico, ferro, Omega-3 e cafeína, mas ainda são escassos. Exposições nutricionais da criança também vêm sendo associadas ao TDAH, como ingestão de ferro, zinco, ácidos graxos, corantes, conservantes e açúcar. Muitos estudos avaliaram a associação entre consumo de açúcar e déficit de atenção e/ou hiperatividade, no entanto, os achados são inconsistentes.

Diante da escassez de estudos sobre o consumo de cafeína na gestação e TDAH e da inconsistência dos achados acerca do efeito do açúcar no TDAH, este projeto propõe avaliar a o efeito do consumo de cafeína durante a gestação no desenvolvimento de TDAH aos seis anos, além do efeito do consumo de açúcar pela criança e no desenvolvimento de TDAH aos seis anos, com crianças pertencentes à Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

ARTIGOS PLANEJADOS

- 1. Consumo de cafeína durante a gestação e TDAH: uma revisão sistemática.**
- 2. Consumo de cafeína durante a gestação e TDAH.**
- 3. Consumo de açúcar, padrões alimentares e TDAH.**

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

CPT - Continuous Performance Test

CID10 - Classificação Internacional das Doenças

DSM-IV -Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais

CBCL - Child Behavior Checklist

SDQ - Strengths and Difficulties Questionnaire

ACP - Análise de Componentes Principais

QFA - Questionário de Frequência Alimentar

CPRS - Children's Psychiatric Rating Scale

DAWBA – Development and Well-Being Assessment

WISC III – Weschler Intelligence Scale for Children – 3^a edition

CTSPC – Parent-Child Conflict Tactics Scales

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura sobre o consumo de cafeína durante a gestação e TDAH.....	29
Figura 2. Fluxograma da revisão de literatura sobre o consumo de açúcar pela criança e TDAH.....	43
Figura 3. Modelo Hierarquizado da determinação do TDAH	85
Quadro 1. Descrição dos estudos que investigaram o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH, incluídos na revisão sistemática da literatura.....	36
Quadro 2. Descrição dos estudos experimentais que investigaram o consumo de açúcar pela criança e TDAH, incluídos na revisão sistemática da literatura.....	66
Quadro 3. Descrição dos estudos observacionais que investigaram o consumo de açúcar pela criança e TDAH, incluídos na revisão sistemática da literatura.....	73
Quadro 4. Potencias variáveis de confusão na associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH.....	95
Quadro 5. Potencias variáveis de confusão na associação entre consumo de açúcar pela criança e TDAH.....	96
Quadro 6. Cronograma de atividades do estudo.....	109
Tabela 1. Estratégia de busca na base de dados <i>PubMed</i> para o consumo de cafeína durante a gestação e TDAH.....	27
Tabela 2. Estratégia de busca na base de dados <i>PubMed</i> para o consumo de açúcar pela criança e TDAH.....	41
Tabela 3. Descrição do número de indivíduos acompanhados e perdidos em cada um dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.....	91
Tabela 4. Resultado das diferentes simulações para detectar a associação entre o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH (DAWBA)	99

Tabela 5. Resultado das diferentes simulações para detectar a associação entre o consumo de açúcar pela criança e TDAH (DAWBA).....	101
Tabela 6. Resultado das diferentes simulações para detectar a associação entre o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH (SDQ)	102
Tabela 7. Resultado das diferentes simulações para detectar a associação entre o consumo de açúcar pela criança e TDAH (SDQ)	104

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	21
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1	TDAH e fatores associados	24
2.2	Alimentos e nutrientes consumidos pela mãe na gestação e TDAH	24
2.2.1	Consumo de cafeína na gestação.....	26
2.2.1.1	Estratégia da revisão sistemática da literatura.....	26
2.2.1.2	Resultados da revisão de literatura.....	30
2.2.1.3	Descrição dos artigos selecionados	30
2.3	Alimentos consumidos pela criança e TDAH	38
2.3.1	Consumo de açúcar pela criança e TDAH	40
2.3.1.1	Açúcar e TDAH	40
2.3.1.2	Padrões alimentares e TDAH.....	40
2.3.1.3	Estratégia de revisão sistemática da literatura.....	41
2.3.1.4	Resultado da revisão de literatura	44
2.3.1.5	Descrição dos artigos selecionados	44
2.3.1.5.1	Descrição dos estudos experimentais.....	44
2.3.1.5.2	Descrição dos estudos Observacionais.....	55
3.	MODELO TEÓRICO	78
4.	JUSTIFICATIVA.....	86
5.	OBJETIVOS	88
5.1	Objetivos Gerais.....	88
5.2	Objetivos Específicos.....	88
6.	HIPÓTESES.....	89
7.	MÉTODOS	90
7.1	Delineamento	90
7.2	População em estudo.....	92
7.3	Critérios de inclusão.....	92
7.4	Critérios de exclusão	92
7.5	Definição da variável dependente	92
7.6	Definição das exposições de interesse.....	94
7.7	Variáveis de confusão	95
7.8	Instrumentos e coleta de dados.....	97
7.9	Estimativa do poder do estudo	98
7.9.1	Cafeína e TDAH, com prevalência do desfecho estimada pelo DAWBA.....	99

7.9.2	Açúcar e TDAH, com prevalência do desfecho estimada pelo DAWBA	100
7.9.3	Cafeína e TDAH, com a prevalência do desfecho estimada pelo SDQ	102
7.9.4	Açúcar e TDAH, com a prevalência do desfecho estimada pelo SDQ	103
7.10	Logística do acompanhamento de 2010	105
7.11	Análise de dados.....	107
7.11.1	Artigo 2 (Cafeína e TDAH).....	107
7.11.2	Artigo 3 (Açúcar e TDAH)	Erro! Indicador não definido. 107
8.	Questões éticas	108
9.	Cronograma.....	109
10.	Anexos.....	119
10.1	Anexo 1 – DAWBA (Secção J).....	119
10.2	Anexo 2 - SDQ.....	122
10.3	Anexo 3 – Perguntas sobre o consumo de cafeína na gestação.....	125
10.4	Anexo 4 – QFA (secção Açúcares)	128

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurobiológico que atinge cerca de 6% das crianças em idade escolar (1), sendo o mais prevalente transtorno mental na infância e a principal causa da procura por serviços de saúde mental para crianças e adolescentes (2). É caracterizado por sintomas persistentes de desatenção, impulsividade e hiperatividade, presentes antes dos 12 anos de idade e desviantes para o estágio de desenvolvimento (DSM-V, 2013). O TDAH está associado a uma série de prejuízos em vários contextos na vida da criança, podendo ter impacto negativo no desempenho escolar e na relação intrafamiliar, além de frequentemente persistir até a idade adulta, provocando prejuízos cumulativos ao longo do desenvolvimento dos indivíduos afetados (3).

O diagnóstico do TDAH é clínico e estabelecido com base nos critérios provenientes da quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais DSM-V e da décima edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10). Esses instrumentos listam sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade que, para o diagnóstico, devem estar presentes em pelo menos dois ambientes (por exemplo: familiar e escolar), por um período mínimo de seis meses e serem nitidamente inconsistentes com a idade, além de terem início antes dos 12 anos de idade (DSM-V, 2013).

O TDAH é uma doença multifatorial com etiologia complexa e forte determinação genética (4). Estudos epidemiológicos têm apontado para uma maior prevalência de TDAH entre os meninos e nas crianças pertencentes a famílias com piores condições socioeconômicas (5-12). Exposições intra-uterinas também estariam associadas como o tabagismo materno (2, 5, 6, 8, 13) e o consumo de álcool durante a gestação (5, 14-17), mesmo que em baixos níveis de ingestão, incluindo um efeito dose resposta (17).

Características do recém nascido, como o baixo peso ao nascer e prematuridade (18), bem como as complicações no parto (19), também têm sido associadas ao TDAH. Fatores nutricionais, no período gestacional, como ingestão de ácido fólico (20) e ferro (21-23), consumo de omega-3(24, 25) têm sido investigados como fatores protetores de TDAH, enquanto o consumo de cafeína como fator de risco para TDAH (8, 26-29).

O consumo materno de cafeína durante a gestação tem recebido menos atenção na literatura que investiga fatores de risco para TDAH, apesar de seu consumo excessivo (≥ 300 mg/dia) haver sido identificado por alguns como um potencial fator de risco para o desenvolvimento fetal (30-33).

Evidências mostram que o consumo de cafeína durante a gestação, por diversas fontes (café, chimarrão, chocolate e achocolatados, chá preto, bebidas a base de cola e medicamentos analgésicos) pode provocar aborto espontâneo, mas os achados são inconsistentes (33-35). Outros estudaram as implicações deste consumo no crescimento fetal, entretanto, não há consenso na literatura (31, 32, 36). Estudos que avaliam a ingestão de cafeína na gravidez e desfechos em longo prazo, como o neurocomportamento da criança, ainda são escassos. Bekkhus et al (2010) mostraram que o consumo, durante a gestação, de bebidas com alta concentração de cafeína esteve associado a ocorrência de hiperatividade aos 18 meses (27). Já um estudo realizado em 2012, com dados de uma coorte de em Amsterdam, com 3439 crianças de 5-6 anos, verificou que a exposição intrauterina à cafeína não esteve associada ao TDAH aos 5-6 anos (29).

Um estudo de coorte, na Dinamarca, conduzido por Linnet et al (2009), avaliou o efeito de fatores pré-natais, perinatais e pós-natais no TDAH, dos 6 aos 9 anos, e encontraram que as exposições ao álcool e cafeína durante a gestação, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, sofrimento fetal e stress materno durante a gravidez aumentavam o risco para problemas emocionais e de comportamento nas crianças (28).

Exposições nutricionais da criança também vêm sendo investigadas como fatores de risco para o TDAH. Os estudos apontam para um efeito protetor da maior ingestão de ferro, zinco e ácidos graxos poliinsaturados e, em contrapartida, um efeito adverso da maior ingestão de corantes, conservantes e açúcar (37-59). Há décadas o consumo de açúcar pelas crianças é investigado como um preditor para o TDAH (45, 48, 58, 60-67). Wolraich et al (1995), em uma meta-análise envolvendo 16 estudos, concluíram que o açúcar não oferece risco para problemas de atenção e hiperatividade em crianças. Já evidências mais recentes sugerem que o consumo de açúcar está positivamente associado à hiperatividade em adolescentes de 13 a 16 anos (45, 48, 67). Lien (2006), em um estudo transversal, encontrou associação linear positiva entre o consumo de refrigerantes e TDAH, apenas para os meninos de 15 e 16 anos (48). Consistentes a este achado, outros estudos encontraram associação positiva entre o consumo de um padrão alimentar rico em açúcares e TDAH em crianças de 7 a 11 anos e adolescentes de 13 a 16 anos (41, 50, 52, 58). Entretanto, outros não encontraram associação (45, 59).

Assim, tanto o efeito do consumo materno de cafeína durante a gestação, quanto o de açúcar pela criança permanecem controversos. Sendo assim, este trabalho propõe avaliar se o consumo de cafeína durante a gestação e o consumo de açúcar pela própria criança, podem influenciar sua saúde mental. Esse entendimento pode ser um importante subsídio para prevenir o TDAH, diminuindo os custos familiares e sociais associados a este desfecho.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura sobre os fatores associados ao TDAH, com foco nas exposições nutricionais da mãe e da criança. Além disso, foram realizadas duas revisões sistemáticas da literatura: uma para identificar estudos que investigaram o efeito do consumo materno de cafeína na gestação e outra para estudos que investigaram o efeito do consumo de açúcar pela criança no TDAH.

2.1 TDAH e fatores associados

O TDAH é um transtorno neurobiológico, de causa multifatorial, com determinação genética e ambiental. Vários fatores têm sido investigados, desde a genética (4), a saúde mental dos pais (5), o sexo da criança (7), exposições intra-uterinas (chumbo, mercúrio, cocaína, álcool, maconha, cigarros, antidepressivos, radiação, esteróides, anfetaminas e cafeína) (14, 19, 27-29), fatores perinatais (baixo peso ao nascer e prematuridade (18), más condições socioeconômicas (5, 9, 68), obesidade (129-134), sono insuficiente (136-139), inatividade física (126), menor QI (142-143), falta de estrutura familiar (69-73) e dieta inadequada (41, 42, 45, 48, 59, 86).

2.2 Alimentos e nutrientes consumidos pela mãe na gestação e TDAH

Segundo a teoria de Barker (2004), eventos ambientais no período intra-uterino são responsáveis por alterações funcionais nos órgãos do feto, podendo aumentar o risco para doenças ao longo da vida (74). Dessa forma, o estudo de exposições maternas específicas no período gestacional pode aumentar a compreensão sobre os mecanismos causais que ligam

exposições no período pré-natal a problemas de comportamento na infância, adolescência e vida adulta. A nutrição materna no período gestacional afeta fortemente o desenvolvimento fetal (74). Tanto a quantidade como a qualidade dos alimentos consumidos pela mãe podem estar ligados a problemas de comportamento na infância e adolescência (21, 23-25, 75). Evidências apontam para o efeito de alguns micronutrientes específicos como o ferro, o ácido fólico e o omega-3 sobre o TDAH (22, 24, 76, 77).

O ferro é um micronutriente importante no crescimento e desenvolvimento do organismo. Na gravidez, grande parte dos estoques maternos é transferida para o feto, por isso é recomendado que se faça a suplementação durante a gestação. No entanto, os efeitos da ingestão deste micronutriente durante a gestação sobre o comportamento criança não são claros. Tamura et al (2002) apontaram para um efeito adverso da suplementação de ferro durante a gestação sobre o comportamento da criança (22), enquanto outros não encontraram associação (21, 23).

O ácido fólico é um micronutriente essencial para o crescimento e desenvolvimento fetal, exercendo função sobre a síntese de DNA e replicação celular (20). A deficiência de ácido fólico na gestação aumenta o risco de defeitos no tubo neural (78). Estudos em animais sugeriram um efeito do ácido fólico sobre a replicação celular (79), o peso (80) e o neurocomportamento (81) na prole. Schlotz et al (2010) avaliaram o efeito da ingestão materna de ácido fólico durante a gravidez sobre o comportamento na infância e observaram um efeito protetor do ácido fólico na ocorrência de TDAH na infância (77).

Outro nutriente que tem recebido atenção da literatura é o omega-3, cujos efeitos sobre o neurodesenvolvimento vêm sendo explorados. O omega-3 participa da síntese de DNA e a sua carência pode levar a deficiência de neurotransmissores, como dopamina e serotonina. Gale et al (2008) estudaram o efeito da ingestão de omega-3 sobre o TDAH. Neste estudo, a ingestão de omega-3 foi avaliada através do consumo de peixes, já que estes são as maiores

fontes do nutriente. As crianças cujas mães consumiram peixes oleosos no início da gestação tiveram proteção para TDAH, comparadas aquelas cujas mães não consumiram peixe, mesmo após ajuste (RO: 0,34; IC95%: 0,15-0,78) (24). Corroborando com este achado, Sagiv et al (2012) encontraram uma proteção do consumo materno de peixe durante a gestação sobre a ocorrência de TDAH (RR: 0.4; IC95%: 0.2-0.6) (76).

2.2.1 Consumo de cafeína na gestação

Estudos em animais indicaram que a ingestão de cafeína durante a gravidez provocava resultados reprodutivos adversos (82). Sabe-se que a cafeína atravessa livremente a barreira placentária, sendo distribuída para todos os tecidos fetais, incluindo o sistema nervoso central. Os efeitos adversos podem ser devidos à acumulação prolongada, visto que o feto não tem as enzimas necessárias para metabolizar essa substância (83). A cafeína aumenta os níveis celulares de adenosina monofosfato cíclica, que interferem negativamente no desenvolvimento fetal, além de elevar os níveis de catecolaminas circulantes, que provocam vasoconstrição uteroplacental (84). As principais consequências desta exposição seriam a hipóxia e a restrição de crescimento fetal, fatores de risco para o desenvolvimento neurobiológico (85).

2.2.1.1 Estratégia da revisão sistemática da literatura

A busca da literatura sobre o consumo de cafeína durante a gestação e TDAH foi realizada de forma sistemática. O processo ocorreu em múltiplas etapas, através das bases *PubMed*, *LILACS*, *Bireme* e *PsycINFO*®.

A busca inicial foi através da base de dados *PubMed*, com limites para artigos publicados em português, inglês e espanhol, realizados em humanos. Os termos utilizados

foram Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Attention Deficit Hyperactivity (ADH), hyperactivity, mental health, behaviour, coffee, caffeine, gestation e pregnancy. Utilizou-se combinações dos termos citados, de acordo com a Tabela 1, objetivando identificar estudos que avaliassem a associação entre a exposição e o desfecho de interesse.

Tabela 1. Estratégia de busca da base de dados *PubMed*.

Termos	Número de artigos			
	Localizados	Selecionados para a leitura dos resumos	Selecionados para a leitura na íntegra	Selecionados para a revisão sistemática
1. ADHD OR ADH OR Hyperactivity OR Mental health OR Behavior	1060976	-	-	-
2. (1) AND (Coffee OR Caffeine)	3685	-	-	-
3. (1) AND (2) AND (gestation OR pregnancy)	368	15	7	5

Em uma busca com a combinação dos descritores de interesse foram encontradas 368 referências que, após a leitura dos títulos, resultaram em 15 artigos selecionados para a leitura do Resumo. A Figura 1 apresenta um fluxograma dos passos da seleção dos artigos e os motivos para as exclusões. Para a leitura na íntegra, foram selecionadas sete referências e destas, cinco atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1). Os oito artigos eliminados após a leitura dos resumos não foram selecionados por avaliarem outros desfechos como prematuridade, baixo peso ao nascer, aborto, alergias e anemia. Com relação aos outros dois artigos excluídos após a leitura na íntegra, um deles avaliou comportamento somente através do coeficiente de inteligência (QI), sem avaliar o TDAH. Já o outro, tinha como exposição principal o consumo de álcool durante a gestação, não tendo apresentado o efeito da cafeína, que foi utilizada como variável de controle.

Os títulos selecionados na *PubMed* foram importados para uma biblioteca do EndNote, onde foi realizada a leitura dos resumos e seleção dos artigos que seriam lidos na íntegra. Posteriormente, foi realizada uma revisão nas referências dos artigos selecionados, que coincidiu com as referências encontradas. Além disso, outras bases de dados foram consultadas (Bireme, LILACS, Medline e PsycINFO®), utilizando os mesmos descritores apresentados na Tabela 1, sendo localizados oito artigos, dos quais três já haviam sido identificados pelo *PubMed* e os outros cinco não eram relevantes para este estudo, por não avaliarem a exposição de interesse.

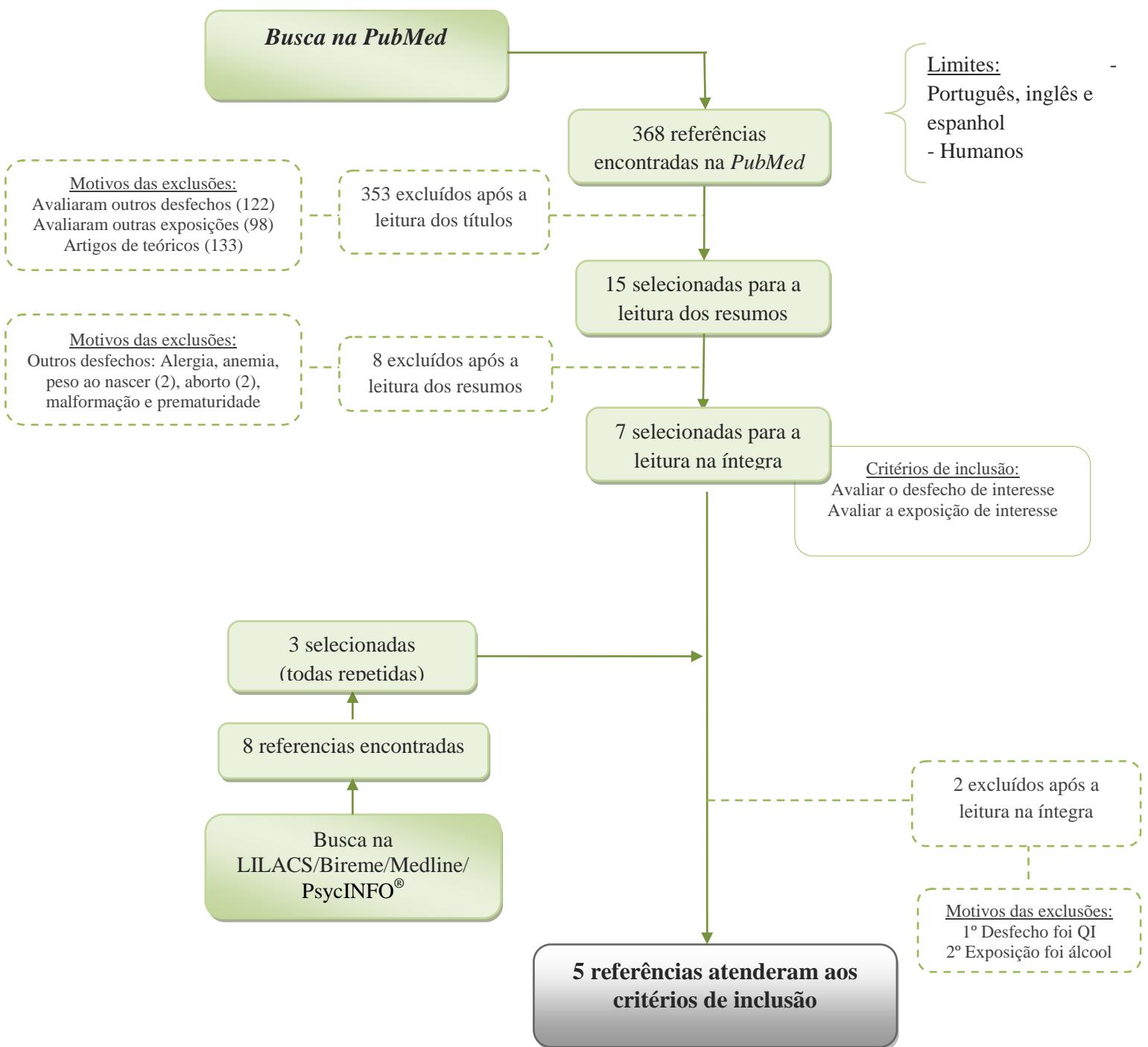


Figura1. Fluxograma da revisão de literatura sobre o consumo de cafeína durante a gestação e TDAH.

2.2.1.2 Resultados da revisão de literatura

A estratégia de busca descrita no item anterior possibilitou identificar cinco artigos que avaliaram a associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e TDAH na infância, que estão descritos no item abaixo. Um resumo das características destes estudos é apresentado no Quadro 1.

2.2.1.3 Descrição dos artigos selecionados

Em 1974, nos Estados Unidos, foi iniciado um estudo longitudinal prospectivo, com 1529 gestantes, para investigar o efeito das exposições ao longo da vida sobre a saúde. As gestantes foram visitadas ao 5º mês de gestação e convidadas a responder um questionário de frequência alimentar (QFA) quantitativo que, entre outras informações, avaliava o consumo de café, chocolate, chá e bebidas a base de cola. Estas perguntas eram referentes a dois períodos distintos: antes e durante a gravidez. O cálculo da quantidade de cafeína presente em cada um destes alimentos foi baseado em análises laboratoriais realizadas pelos pesquisadores do estudo, sendo consideradas 27 mg para uma taça de chá, 74 mg para uma taça de café passado, 66 mg para uma taça de café instantâneo, 10 mg por taça de achocolatado, 31 mg por cada copo de refrigerante a base de cola e 20 mg por quatro unidades de 30 g de chocolate em barra. Com essas informações calcularam a média em mg de cafeína consumida por dia. O questionário utilizado permitiu identificar diferentes padrões de consumo: diário, mensal e ocasional. Em 1991, Bar e Streissguth, utilizando dados deste estudo, avaliaram a associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e o neurocomportamento dos filhos aos sete anos. Na análise, o consumo de cafeína foi avaliado em três categorias: ≤ 295, 296-443 e ≥444 mg/dia. O estudo mostrou uma alta prevalência do consumo de cafeína durante gestação (99,4%). O chocolate foi a fonte de cafeína mais frequentemente consumida (83%), seguido

de chá (81%), café (69%) e bebidas a base de cola (53%). Através de análise de regressão linear múltipla com controle para idade, escolaridade e dieta materna, uso de álcool e fumo durante gestação, sexo e ordem de nascimento da criança, não houve associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e a atenção avaliada por duas dimensões (Erro de omissão $p=0,925$; Erro de co-omissão: $p=0,861$), através do instrumento *Continuous Performance Test* (CPT), que mede atenção e impulsividade (26). A principal limitação do estudo foi não descrever claramente os objetivos do estudo nem as perdas de acompanhamento.

Linnet et al (2009) realizaram um estudo longitudinal, na Dinamarca, que incluiu 24068 crianças de 3 a 12 anos. Este estudo teve como objetivo principal avaliar a associação entre a exposição intra-uterina à cafeína e o TDAH. O estudo recrutou mulheres no período gestacional. A visita do pré-natal ocorreu nas 16 semanas de gestação, quando foram avaliadas exposições pré-gestacionais e gestacionais, entre elas o consumo de cafeína. Esta informação foi aferida com questões sobre o número de xícaras de café, chá e bebidas a base de chocolate ou cola, consumidos diariamente. Além disso, foi realizada análise laboratorial para obter a concentração de cafeína contida em cada uma dessas substâncias, que resultou em: 100 mg em uma xícara de café, 50 mg em uma xícara de achocolatado, chá ou refrigerantes a base de cola. Dessa forma, obtiveram uma variável quantitativa sobre o consumo de cafeína em miligramas, que foi categorizada em <100, 100-399, 400-999 e ≥ 1000 mg. O desfecho foi avaliado com base nos critérios diagnósticos do CID-10 e do DSM-IV. Em uma análise não ajustada, o consumo de mais de 1000 mg cafeína/dia esteve associado ao TDAH (RR=3,0; IC95%: 1,3-6,8). Porém, após ajuste para fumo, álcool, idade e escolaridade maternas, tipo de trabalho, tipo de habitação e história de hospitalização dos pais por problemas psiquiátricos, além do sexo da criança, a associação se desfez (RR=2,3; IC95%: 0,9-5,9) (28). Neste estudo, as perdas de acompanhamento não foram descritas.

O estudo de Chiu et al (2009) foi transversal e objetivou identificar fatores pré, peri e pós-natais, além da saúde mental materna associados a desfechos de saúde mental e comportamento da criança. O estudo foi conduzido em Taiwan, com uma amostra de 1391 crianças de quatro a nove anos de idade. Para avaliar as exposições pré, peri e pós-natais, foi utilizado um questionário que investigava através das mães, retrospectivamente, informações sobre o consumo no período gestacional. Neste questionário havia um item que avaliava o consumo de pelo menos uma taça de café por semana. Para as análises, utilizaram a variável na forma dicotômica (consumo semanal de café: sim ou não). Para as crianças foi utilizado o *Child Behavior Checklist* (CBCL), que avalia vários aspectos de saúde mental, como comportamento agressivo, ansiedade/depressão, comportamento delinquente, problema de atenção, problemas sociais, problemas somáticos, entre outros. A saúde mental materna foi avaliada através do *Chinese Health Questionnaire* (CHQ). Não houve associação entre o consumo de café e problemas de atenção (8). Entre as limitações, os autores não apresentam cálculo de tamanho de amostra nem processo de amostragem. A informação sobre o consumo de cafeína foi obtida retrospectivamente, podendo incorrer em viés de memória. Além disso, o estudo não avaliou a frequência diária de consumo de cafeína, apenas a frequência semanal, sendo mensurado somente pela ingestão de café.

Bekkhus et al (2010), com uma população de 25343 crianças de 18 meses, investigaram a associação entre a exposição intra-uterina a cafeína nas 17 e 30 semanas de gestação e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade aos 18 meses. A informação sobre cafeína foi obtida através de uma questão aberta sobre o consumo diário de café, chá e bebidas a base de cola. As mães relataram consumirem as bebidas em copos, canecas ou garrafas. Posteriormente os recipientes foram transformados em copos, sendo uma caneca igual a dois copos e uma garrafa igual a 12 copos. A quantidade de cafeína contida em cada tipo de bebida foi estimada com base em parâmetros pré-estabelecidos por outros autores

(Baron e Roberts, 1996), sendo de 85 mg de cafeína/copo de café coado; 60 mg de cafeína/copo de café instantâneo; 50 mg de cafeína/copo de chá e 30 mg de cafeína/copo de bebidas a base de cola. Em seguida, o número de copos consumidos diariamente foi multiplicado pelas quantidades em miligramas de cafeína, gerando uma variável quantitativa (consumo total de cafeína em mg). Os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade foram analisados de forma combinada e separada. Os resultados mostraram associação entre o consumo de cafeína durante as 17 semanas de gestação e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade ($p<0,001$), mesmo após ajuste para confundidores (características maternas: escolaridade, situação conjugal, idade, sintomas de ansiedade, tabagismo e consumo de álcool; e características da criança: sexo e peso ao nascer). Já na análise da 30^a semana, após ajuste, o efeito não permaneceu significativo, mas ao analisar déficit de atenção e hiperatividade separadamente, foi observado um efeito significativo para hiperatividade ($p<0,1$) (27). Neste artigo, não foram descritas as perdas de acompanhamento.

Loomans et al (2012), utilizando dados de uma coorte de nascimentos de Amsterdam - Holanda, realizaram um estudo com 3439 crianças, de 5-6 anos, para avaliar o efeito da cafeína no período pré-natal sobre o comportamento da criança. O consumo de cafeína foi aferido durante a gestação, mais precisamente nas 16 semanas de gestação, através de questionário com perguntas sobre a ingestão de fontes de cafeína como café, chá e cola. O total de cafeína ingerido foi estimado com base no *Dutch Food Composition Database*, que fornece informações sobre a composição nutricional e conteúdo de cafeína dos alimentos. O total de cafeína consumido em miligramas foi categorizado em 0 a 85 mg, 86 a 255 mg, 256 a 425 mg e >425 mg. Os desfechos foram avaliados a partir das escalas *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ), um instrumento que consiste em 25 itens, que avaliam através de cinco sub-escalas, vários aspectos do comportamento, entre eles: problemas de relacionamento, de conduta, emocional, social ou problemas de atenção e hiperatividade. O

estudo não encontrou efeito da cafeína sobre o risco de problemas de relacionamento, de conduta, emocional, social ou déficit de atenção e hiperatividade na criança aos 5 – 6 anos (29).

Em resumo, os cinco artigos identificados foram realizados em países desenvolvidos e a maioria utilizou delineamento longitudinal. Os estudos são recentes, com publicação nos últimos cinco anos, exceto o de Barr & Streissguth (1991). Todos avaliaram desfechos de saúde mental em crianças com idades variando de 18 meses até 12 anos, sendo que três deles analisaram especificamente apenas o déficit de atenção, um o déficit de atenção e hiperatividade e o outro TDAH. Os instrumentos utilizados para avaliar o desfecho diferiram de acordo com o estudo, dificultando a comparabilidade entre os achados. O déficit de atenção e/ou hiperatividade foi avaliado de acordo com os seguintes instrumentos: as escalas de triagem SDQ e CBCL e os critérios diagnósticos do CID 10 e do DSM IV. A exposição à cafeína foi identificada a partir do consumo de alguns alimentos que apresentavam a substância em sua fórmula como: café, bebidas a base de cola, chá e chocolate. Entre os estudos identificados, um examinou somente o consumo de café, os demais investigaram o consumo de café, chá e cola, e dois destes incluíram o consumo de chocolate. A quantidade de cafeína contida em cada tipo de bebida foi estimada com base em análises laboratoriais conduzidas pelos estudos e em parâmetros estabelecidos a partir de estudos prévios. Com a informação sobre a concentração de cafeína nos alimentos analisados e a quantidade consumida, foi possível obter a quantidade total de cafeína ingerida por dia que era apresentada em miligramas. A variável quantitativa, na maioria dos estudos, foi categorizada e as categorias diferiram entre os estudos. Com relação aos resultados dos cinco estudos, quatro (8, 26, 28, 29) não encontraram associação entre a cafeína e déficit de atenção e hiperatividade, ao passo que Bekkhus et al (2010) encontraram associação positiva, indicando que o consumo de cafeína durante a gestação aumentaria o risco para TDAH.

Os estudos longitudinais apresentaram uma boa descrição metodológica, análise apropriada com controle para fatores de confusão, além disso, delineamento apropriado para avaliar o consumo materno de cafeína na gestação e déficit de atenção e/ou hiperatividade na infância. Diferentemente, o estudo de Chiu et al (2009) que foi transversal, um delineamento menos adequado para avaliar exposições precoces e desfechos ao longo da vida, teve como limitação a aferição da exposição, a qual foi avaliada pelo consumo semanal, sem informações sobre as quantidades consumidas.

Quadro1. Descrição dos estudos que investigaram o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor/ País/ano	Delineamento	População, idade	Desfecho	Instrumento	Exposição principal	Resultados	Limitações
Barr e Streissguth, USA, 1991	Coorte ambispectiva	500 crianças sete anos	Problemas de atenção	CPT	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá, bebidas contendo cola e chocolate). 5º mês de gestação Categorias de análise: <295, 296-443 e >444mg/dia	Não houve associação entre o consumo de cafeína e os resultados neurocomportamentais	O artigo não descreve claramente as hipóteses, os objetivos do estudo e nem as perdas de acompanhamento.
Linnet et al, Dinamarca, 2009	Coorte prospectivo	24068 crianças três a 12 anos	TDAH	CID 10 DSM-IV	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá, bebidas contendo cola e chocolate). Coletado na 16 ^a semana de gestação Categorias de análise: <100, 100 – 399, 400-999, >1000 mg.	O consumo de mais de 1000mg de cafeína/dia em uma análise bruta esteve associado ao TDAH (RR=3,0; IC95%: 1,3-6,8), mas após ajuste a associação se desfez (RR=2,3 IC95%: 0,9-5,9).	O artigo não descreveu as perdas de acompanhamento.

CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 1

Autor/País /ano	Delineame nto	População, idade	Desfecho	Instrume nto	Exposição principal	Resultados	Limitações
Chiu et al, China, 2009	Transversal	1391 crianças de 4 a 9 anos	Problemas de atenção	CBCL	Consumo de café na gestação, coletada aos 4-9 anos da criança. Categorias de análise: consumo semanal de pelo menos uma taça de café (sim ou não).	Não houve associação entre o consumo de cafeína e a atenção. O consumo regular de café (pelo menos uma taça por semana) esteve associado somente aos problemas sociais.	O artigo não apresentou cálculo de amostra e avaliou freqüência semanal de consumo de café sem avaliar quantidades. A informação sobre o consumo de café foi obtida retrospectivamente.
Bekkhus et al, Noruega, 2010	Coorte prospectiva	25343 crianças com 18 meses	Problemas de atenção	CBCL	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá e bebidas contendo cola). 17 ^a e 30 ^a semana de gestação.	Encontrou associação entre o consumo de consumo de cafeína e TDAH	O artigo não descreve as perdas de acompanhamento
Holanda Loomans et al, 2012	Coorte prospectiva	3439 crianças de 5-6 anos	Déficit de atenção e hiperatividade	SDQ	Consumo de cafeína mg/dia (café, bebidas contendo cola e chá) 16 ^a semana de gestação. Categorias de análise: 0 a 85, 86 a 255, 256 a 425 e >425 mg/dia	Não houve associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e os desfechos avaliados.	--

CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais;

CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

2.3 Alimentos consumidos pela criança e TDAH

Desde a década de 80 existe uma forte discussão sobre o papel da dieta na prevenção ou tratamento do TDAH, discussão essa que foi mais intensa nas décadas de 80 e 90 do século XX, resultando em uma gama de estudos, a maioria experimental, com o foco principal no efeito dos aditivos e açúcares sobre déficit de atenção e/ou hiperatividade. Em decorrência disso, na época, foram propostas algumas terapias dietéticas, que incluíam, principalmente, restrição ao açúcar, aditivos, corantes e antigênicos, e o aumento do consumo de ácidos graxos poliinsaturados, ferro e zinco.

Essas orientações permanecem. No entanto, existe inconsistência entre os achados. Recentemente, foi publicada uma revisão da literatura acumulada ao longo de 30 anos sobre a relação dos aditivos e corantes com déficit de atenção e hiperatividade, a qual concluiu que não há evidências suficientes para atribuir uma relação causal, embora sugiram que dietas livres em corantes e aditivos diminuem os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade (86).

Outros fatores dietéticos investigados no manejo do TDAH são os antigênicos ou alergênicos (leite de vaca, ovo, soja, camarão, peixe, amendoim, nozes, corantes e conservantes alimentares), mas os efeitos no tratamento do TDAH ainda são incertos (61-63, 87).

Já entre aqueles alimentos ou nutrientes considerados protetores, a hipótese de que os ácidos graxos de cadeia longa estivessem inversamente associados ao TDAH surgiu em virtude de os indivíduos com o transtorno apresentarem baixos níveis sanguíneos destes ácidos graxos. Estudos que avaliaram o efeito da suplementação de omega-3 e omega-6 encontraram redução e melhora dos sintomas de TDAH (44, 53, 57). Em contrapartida, outros estudos não identificaram uma resposta benéfica aos ácidos graxos de cadeia longa (88, 89).

O ferro é um micronutriente que parece exercer efeito sobre alguns desfechos neurológicos. Um estudo mostrou que crianças com sintomas de TDAH, que foram suplementadas com ferro, tiveram redução nos sintomas (56). Outro estudo evidenciou que baixos níveis de ferritina sérica estiveram correlacionados com a gravidade dos sintomas de TDAH (46), enquanto que outros não encontraram associação (47, 51).

Semelhante ao ferro, o efeito do zinco tem sido investigado. Dois ensaios clínicos conduzidos para testar a relação, encontraram associação inversa. Crianças suplementadas com o micronutriente apresentaram redução nos sintomas de TDAH, comparadas às que receberam placebo (37, 90, 91). Outro estudo, envolvendo crianças americanas, não encontrou efeito (39).

Ainda explorando os alimentos que sugerem risco para o TDAH, o açúcar é um componente da dieta que tem sido investigado (48, 60, 64-67, 91), mas os estudos mais atuais estão voltados para os efeitos dos padrões alimentares (41, 52, 58, 59, 92, 93). Os novos achados têm mostrado, consistentemente, que dietas ricas em açúcares, alimentos industrializados, ultraprocessados e gorduras aumentam o risco para TDAH. Os resultados de um estudo de coorte na Austrália mostraram que o padrão “ocidental”, rico em gorduras saturadas, açúcares refinados e sódio, esteve associado ao TDAH (92). Confirmando este achado, Azadbakht & Esmaillzadeh (2012), Wiles et al (2009) e Park et al (2012) também encontraram associação.

2.3.1 Consumo de açúcar pela criança e TDAH

2.3.1.1 Açúcar e TDAH

Existe a suspeita de possíveis resultados adversos do consumo do açúcar, especialmente, sobre o déficit de atenção e/ou hiperatividade. Uma das explicações para esse efeito seria a hipoglicemia reativa. Ela ocorre quando há um consumo elevado de açúcar simples, que provoca um aumento na produção de insulina secretada pelo pâncreas. Este estímulo faz com que ocorra um aumento na produção de dopamina, que ativa o sistema nervoso, levando a um comportamento hiperativo (60). Além disso, a hipoglicemia exerce efeito na atividade elétrica cerebral. O córtex frontal, envolvido no controle da atenção, é fortemente ativado na presença de hipoglicemia (94). Na década de 80 e 90 do século XX foram conduzidos muitos estudos experimentais com o objetivo de avaliar essa associação, que possibilitaram que Wolraich et al, em 1995, realizassem uma meta-análise, que incluiu 16 artigos experimentais. Este estudo concluiu não haver associação entre açúcar e hiperatividade. Mais tarde, foram realizados outros estudos sobre a relação entre o consumo de açúcar e o déficit de atenção e/ou hiperatividade, mas com resultados ainda inconsistentes (45, 48, 60).

2.3.1.2 Padrões alimentares e TDAH

Estudos com alimentos ou nutrientes específicos vêm sendo substituídos pelos estudos com padrões alimentares. Uma explicação para essa nova abordagem seria o fato de as pessoas não ingerem os alimentos ou nutrientes de forma isolada, mas em refeições com uma grande variedade de alimentos e complexas combinações de nutrientes. Estas combinações somente podem ser observadas quando são estudados os padrões alimentares. Recentes estudos sobre dieta e déficit de atenção e hiperatividade exploram o uso de padrões

alimentares, com resultados que indicam um efeito negativo de um padrão de consumo alimentar não saudável (rico em gordura saturada e açúcares) sobre o déficit de atenção e hiperatividade (41, 52, 58, 59, 92, 93).

2.3.1.3 *Estratégia de revisão sistemática da literatura*

A busca da literatura sobre o consumo de açúcar na infância e TDAH foi realizada de forma sistemática. O processo ocorreu em múltiplas etapas, através das bases *PubMed*, *LILACS*, *Cochrane*, *Medline* e *PsycINFO*®.

A busca inicial foi através da base de dados *PubMed*, com limites para artigos publicados em português, inglês e espanhol, realizados em humanos com idade entre o nascimento e os 18 anos. Utilizou-se uma combinação de termos, de acordo com a Tabela 2, objetivando identificar estudos que avaliassem a associação entre a exposição e o desfecho de interesse.

Tabela 2. Estratégia de busca da base de dados *PubMed* para o consumo de açúcar e TDAH

Termos	Número de artigos			
	Localizados	Selecionados para a leitura dos resumos	Selecionados para a leitura na íntegra	Selecionados para a revisão sistemática
1 ADHD or ADH or hyperactivity or inattentive or hyperkinetic or hyperactive behavior or motor activity	19140	-	-	-
2 (1) and (sugar or sucrose or diet or nutrition)	5996	94	32	24

Em uma busca com os descritores de interesse, em 17 de outubro de 2013, foram encontradas 5996 referências que, após a leitura dos títulos, resultaram em 94 selecionados para a leitura do resumo e, ao final, 32 para a leitura na íntegra. Outras bases de dados foram consultadas (Cochrane, LILACS, Medline e PsycINFO®), no entanto, nenhum artigo relevante foi encontrado. Além disso, foi realizada uma busca nas referências dos artigos selecionados para a leitura na íntegra que resultou em 6 artigos (Figura 2). Dos 38 artigos selecionados para a leitura na íntegra, 8 foram excluídos. Dessa forma, 30 artigos atenderam aos critérios de inclusão para compor a revisão sistemática.

As referências selecionadas foram importadas para uma biblioteca do EndNote.

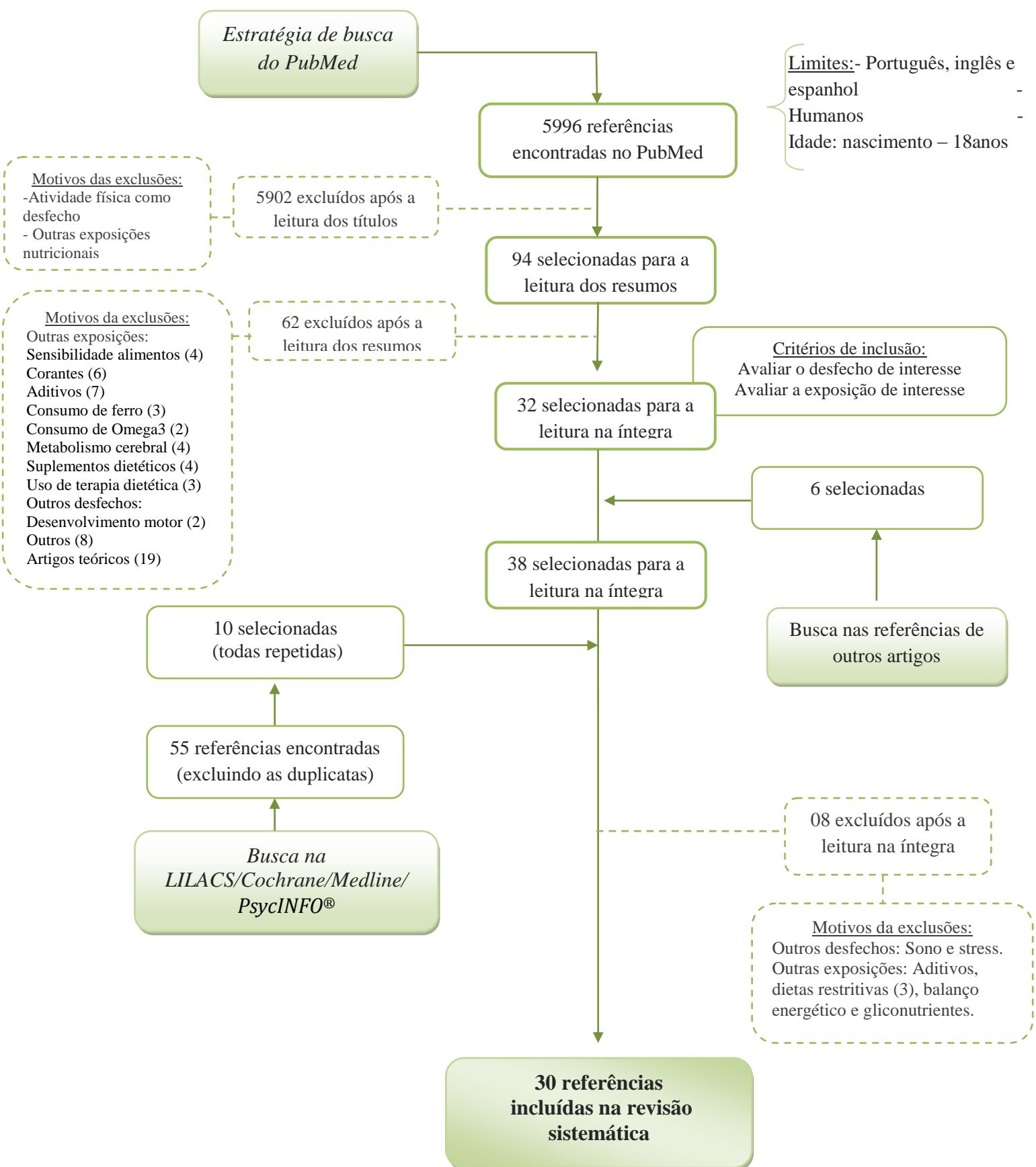


Figura 2. Fluxograma da revisão de literatura sobre o consumo de açúcar e TDAH.

2.3.1.4 Resultado da revisão de literatura

A estratégia de busca descrita no item anterior possibilitou identificar 30 artigos que avaliaram a associação entre o consumo de açúcar e TDAH, os quais serão detalhadamente descritos na próxima secção. Um resumo das características destes estudos é apresentada no Quadro 2.

2.3.1.5 Descrição dos artigos selecionados

2.3.1.5.1 Descrição dos estudos experimentais

Rogers e Rughs (1981) conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR) com 10 crianças, com idades entre quatro e 11 anos, apresentando problemas de hiperatividade (alguns com diagnóstico e outros com o relato de pais e professores de atividade diferente do habitual). O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da dieta no tratamento da hiperatividade. Os grupos foram alocados através de randomização, o grupo I para receber o tratamento, uma dieta restrita em aditivos, e o grupo II (controle) para receber uma dieta com restrição de açúcares refinados. As mães foram orientadas a restringir a alimentação dos filhos, com base em uma lista de alimentos que deveriam ser eliminados da dieta durante o período do estudo. O estudo durou cinco semanas. Neste período, os participantes recebiam visitas diárias dos pesquisadores, que avaliavam a dieta e os níveis de atividade. A atividade motora foi avaliada através de um aparelho chamado “*actometer*”, um dispositivo de movimento de gravação mecânica, sob a forma de um relógio de pulso. As avaliações de atividade ocorreram no período pré-tratamento (*baseline*), durante o tratamento (durante as cinco semanas) e pós-tratamento (na nona semana). Os resultados mostraram uma redução nos níveis de atividade nos dois grupos ($p<0,001$). Quando foram comparadas as reduções por grupo, o Grupo I

apresentou uma redução significativamente menor ($p<0,05$), demonstrando que a dieta restrita em aditivos e corantes exerceu mais efeito na redução dos níveis de atividade do que a dieta restrita em açúcar refinado (95). O artigo não apresenta informações sobre a representatividade da amostra, as perdas de acompanhamento, o controle para fatores de confusão, o cálculo de tamanho de amostra, o cegamento, a adesão nem o planejamento de análise.

Em 1982, Gross realizou um ensaio clínico, em Chicago, com 50 crianças e adolescentes hiperativos de cinco a 17 anos. Ele avaliou o efeito da sacarose na hiperatividade. O experimento ocorreu em três momentos distintos e consistiu em oferecer para um grupo limonada com sacarose e para o outro grupo limonada com sacarina (placebo). Para cada 90 ml de limonada foi adicionado 225 g de sacarose. O comportamento das crianças foi avaliado logo após a ingestão das bebidas através de observação e atividades de jogos. Não foram observadas alterações no comportamento das crianças em ambos os grupos, concluindo não haver efeito do açúcar no comportamento hiperativo (96). O artigo não apresenta informações sobre a representatividade da amostra, as perdas de acompanhamento, o controle para fatores de confusão, o cálculo de tamanho de amostra, o cegamento, a adesão e o planejamento de análise. A seção de resultados é limitada, sem tabelas e sem as medidas de associação.

Behar et al (1984) realizou um ensaio duplo-cego cruzado, com 21 meninos de 6 a 14 anos, para investigar o efeito do açúcar sobre o comportamento. O experimento ocorreu durante três dias consecutivos. Neste período, as crianças receberam uma bebida a base de limão adoçada com sacarose, glicose ou sacarina (placebo), na primeira hora da manhã. A avaliação do comportamento ocorria cinco horas após a ingestão da bebida através de avaliação clínica com base nos critérios da DSM-III. Os resultados mostraram que o grupo que ingeriu açúcar apresentou uma diminuição significativa na atividade motora (97). Não foi

possível analisar a qualidade metodológica porque o artigo estava indisponível, tendo sido lido apenas o resumo.

O estudo de Wolraich et al (1985) objetivou investigar o efeito da sacarose no comportamento da criança através de um ECR. Foram conduzidos dois experimentos: um em um ano e outro no ano seguinte (estudo I e estudo II). Os estudos foram muito semelhantes, utilizando mesmos critérios e a mesma população, diferindo apenas no horário em que foi administrada a intervenção: no primeiro estudo, as crianças receberam uma bebida 1 hora após o almoço, e no segundo, uma bebida foi administrada pela manhã em jejum. Os estudos I e II incluíram 16 meninos com diagnóstico de hiperatividade, com idades entre sete e 12 anos e entre oito e 13, respectivamente. Os participantes foram internados em um centro de pesquisas clínicas por três dias, período que durou o experimento. Os meninos foram divididos em dois grupos, um para receber sacarose e outro, o placebo. No primeiro dia, ambos os grupos receberam uma dieta livre de sacarose, no segundo e terceiro dias foi incluída à dieta uma bebida adoçada com sacarose (57,3 g) para o grupo intervenção e com aspartame (197 mg) para o grupo controle. O comportamento da criança foi avaliado uma hora e meia após a administração da bebida, através de observação durante uma atividade de jogos, do *actometer* e do CPT. Não foram observadas diferenças no comportamento entre os grupos em todas as avaliações realizadas nos dois estudos (64). Os autores não apresentam informações sobre o controle para fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, o planejamento de análise e nem o cálculo de tamanho de amostra.

Ferguson et al (1986) realizaram dois estudos experimentais duplo-cegos e cruzados, para avaliar os efeitos da sacarose sobre o comportamento das crianças. No estudo I, foram recrutadas oito crianças, sendo seis meninos e duas meninas de cinco a 13 anos, com indicativo de hiperatividade, mas apenas cinco com o diagnóstico confirmado. O estudo avaliou a mudança no comportamento da criança após a ingestão de uma bebida com sacarose

ou aspartame. As bebidas foram apresentadas em três níveis de concentração: alto (1,5 g de sacarose e 8,33 mg de aspartame), médio (1,0 g de sacarose e 5,65 mg de aspartame) e baixo (0,5 g de sacarose e 2,78 mg de aspartame). As crianças participaram de sete sessões (a primeira foi *baseline*), uma em cada dia, com um intervalo mínimo de 48 hs. As sessões consistiam na aferição dos sinais vitais da criança, colocação do *actometer*, ingestão da bebida e realização do teste CPT. Meia hora depois, o CPT era completado novamente, os sinais vitais aferidos, o *actometer* registrado e a *Children's Psychiatric Rating Scale* (CPRS) completada, além da escala de *Conners* (Conners, 1973) que avalia, entre outros transtornos, problemas de atenção e hiperatividade. Dessa forma, cada criança recebera três bebidas com sacarose e três com aspartame, de acordo com a concentração. Os dados foram analisados de duas formas, primeiramente, foram analisadas as mudanças no comportamento de cada criança após cada uma das sessões e não foram observadas mudanças no comportamento. A outra análise teve como objetivo comparar os grupos (sacarose x aspartame) e não foi observada diferença no comportamento das crianças entre os grupos. O estudo II foi um duplo-cego, com 18 crianças (nove meninos e nove meninas) de três a cinco anos, e com o objetivo de observar o efeito da sacarose e do aspartame no comportamento. Cada criança recebeu duas administrações de suco contendo 1,8 g de sacarose e duas contendo 167 mg de aspartame, aleatoriamente, em dias diferentes, com um intervalo mínimo de 48 hs. Na linha de base (dois dias antes da primeira intervenção), todas foram avaliadas de acordo com a escala de *Conners*. As avaliações posteriores ocorreram durante o experimento. Outras medidas de avaliação da atividade das crianças incluíram o *actometer* e observação de atividade em período escolar. Não houve associação entre a sacarose e o comportamento das crianças (98). Não são descritos objetivos nem hipóteses; e não há informação sobre controle para fatores de confusão, perdas de acompanhamento, adesão, planejamento de análise, cálculo de tamanho amostral e nem valor-p reais.

Goldman et al (1986) realizaram um estudo experimental duplo-cego cruzado, com 8 crianças (quatro meninos e quatro meninas) de três a seis anos, sem diagnóstico de hiperatividade ou qualquer outro transtorno. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do açúcar sobre o comportamento da criança. O estudo ocorreu em um centro de pesquisas clínicas de Massachusetts, Estados Unidos. Cada criança foi avaliada em três momentos com intervalos semanais, sendo uma visita inicial e duas experimentais. Nas visitas experimentais, a criança recebia uma bebida adoçada e era avaliada quanto ao seu comportamento por um período de 15 minutos antes da ingestão da bebida até 90 minutos após. Para a situação experimental, cada criança recebeu 2g/kg de sacarose diluída em suco de laranja; já para situação controle, as crianças receberam suco de laranja artificialmente adoçado com aspartame 250 mg/kg. A atenção foi avaliada pelo CPT nos 30, 60 e 90 minutos após a ingestão da bebida. A atividade motora foi avaliada pelo *Walk-a-Linetask* e por observação em sala de jogos nos 10, 40 e 70 minutos após a ingestão da bebida. Foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,026$) entre o grupo experimento e o grupo controle para o CPT: o grupo que recebeu a intervenção apresentou uma média de erros maior, demonstrando menos atenção. Para a atividade livre em sala de jogos foi observada diferença entre os grupos, aqueles que receberam a intervenção apresentaram mais comportamentos inadequados, comparado ao grupo controle. Para a última avaliação (*Walk-a-Linetask*), não foi encontrada diferença significativa (99). Não foram controlados fatores de confusão, nem descritas perdas de acompanhamento, adesão ou cálculo de tamanho de amostra.

Outro ensaio clínico, do tipo duplo-cego cruzado, foi conduzido por Kaplan et al (1986). Eles avaliaram nove crianças com problemas de comportamento, com o objetivo de analisar o efeito da sacarose sobre o comportamento. As crianças foram clinicamente avaliadas para hiperatividade com base no DSM-III e quatro delas foram diagnosticadas. As crianças hiperativas foram observadas por seis dias e avaliadas sob quatro condições: dieta

com sacarose e medicamento, dieta sem sacarose (com sacarina) e com medicamento, dieta sem sacarose (com sacarina) e sem medicamento e dieta com sacarose sem medicamento. As outras cinco crianças foram avaliadas por 12 dias, nas mesmas condições, exceto o uso de medicamento. O comportamento foi avaliado pela escala de *Conners* para hiperatividade. Os resultados mostraram que a mudança no comportamento pode ser atribuída somente ao medicamento ($p<0,05$), a dieta não exerceu efeito (100). O artigo não menciona os objetivos do estudo, os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, onde foi recrutada a amostra, local onde ocorreu o experimento, informações sobre a adesão, planejamento da análise, cálculo de tamanho de amostra e não apresenta o valor-p real.

Nos Estados Unidos, Milich e Pelham (1986) realizaram um ensaio duplo-cego cruzado, para investigar o efeito da ingestão de açúcar no comportamento das crianças. O estudo incluiu 16 meninos de 6 a 9 anos com diagnóstico de TDAH a partir da DSM-III. Os participantes estavam sob um programa de tratamento planejado para durar sete semanas e o estudo ocorreu na segunda semana, durante quatro dias. No início da manhã, junto ao café da manhã, era oferecida uma bebida com 1,75 gm/kg sacarose ou aspartame (controle). Todos eles foram randomicamente selecionados para receber sacarose em dois dias e aspartame nos outros dois. A hiperatividade foi avaliada pela escala de *Conners* e não houve associação entre o consumo de açúcar e hiperatividade. Não há relato sobre fatores de confusão, perdas de acompanhamento, adesão, plano de análise, testes estatísticos e cálculo de tamanho amostral.

Em 1987, Kruesi et al realizaram um ensaio duplo-cego cruzado para avaliar o efeito do consumo de açúcar sobre o comportamento. O estudo recrutou 30 meninos de dois a seis anos, 18 deles com sensibilidade ao açúcar, um comportamento diferente do habitual após a ingestão do açúcar. As crianças foram selecionadas aleatoriamente para receber 1,75 g/kg de sacarose, 30 mg/kg de sacarina, 30 mg/kg de aspartame ou 1,75 g/kg de glicose diluído em

um copo de limonada, em quatro dias de experimento, com um intervalo de cinco a sete dias. A atividade foi avaliada pelo *actometer*, colocado logo após a ingestão da bebida por um período de duas horas e pela escala de *Connors*. As análises foram separadas para os dois grupos de meninos, aqueles com sensibilidade ao açúcar (n=18) e os normais (n=12). Nos dois grupos analisados foi observado efeito significativo do açúcar na atividade motora, pois aqueles que ingeriram aspartame, comparados aos que ingeriram glicose ou sacarose, apresentam um nível de atividade significativamente menor (101). O estudo não apresenta claramente objetivos, fatores de confusão, perdas de acompanhamento ou planejamento da análise; e não faz menção sobre a representatividade da amostra. Nas análises, não ajustou para fatores de confusão, não considerou perdas e nem avaliou a adesão, além de não apresentar cálculo de tamanho de amostra.

Rosén et al (1988) conduziram um estudo para avaliar os efeito do açúcar sobre o comportamento de 30 escolares (20 meninos e 10 meninas) de 5 anos de idade. Foi um ensaio duplo-cego, que consistiu em oferecer uma bebida com 50 g de sacarina ou aspartame (placebo). As crianças foram avaliadas sob três condições: alta ingestão de açúcar, baixa ingestão de açúcar e controle (aspartame). O experimento ocorreu em 15 dias consecutivos, sendo cinco dias para cada condição, não necessariamente consecutivos. Os testes de hiperatividade e medidas cognitivas iniciavam 20 a 30 minutos após a ingestão da bebida. O comportamento hiperativo foi avaliado pela escala de *Connors*. Os resultados mostraram que uma alta ingestão de açúcar oferece um pequeno efeito sobre o comportamento, promovendo um pequeno aumento nos níveis de atividade (102). O artigo não apresentou os fatores de confusão, não mencionou como foi a seleção da amostra e não informou sobre a representatividade da amostra. Além disso, não apresentou planejamento de análise, cálculo de tamanho de amostra, valore-p e nem avaliou a adesão.

Mahan et al (1988) realizaram um ensaio duplo-cego cruzado para avaliar o efeito do consumo de açúcar sobre o comportamento. O estudo recrutou 15 meninos e uma menina, todos com sensibilidade ao açúcar, um comportamento diferente do habitual, após a ingestão do açúcar. Um grupo foi selecionado para receber uma bebida de limão adoçada com 3,0 g/kg de sacarose e outro, o grupo controle, para receber a mesma bebida, porém adoçada com aspartame. O experimento ocorreu em um único momento. O comportamento era avaliado através do *actometer*, 20, 70 e 120 minutos após a ingestão da bebida. Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (103). Não foram mencionados fatores de confusão, perdas de acompanhamento, onde foi recrutada a amostra, local onde ocorreu o experimento, adesão, planejamento de análise e nem cálculo de tamanho de amostra.

Um estudo experimental, duplo-cego, cruzado, foi conduzido no Canadá por Kaplan et al (1989), com 24 meninos hiperativos (com base na escala de *Connors*) de 3 a 6 anos. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de uma dieta restritiva em aditivos e estimulantes sobre o comportamento de meninos hiperativos. O experimento ocorreu em um hospital, em um período de 10 semanas, sendo três de *baseline*, três de dieta normal e quatro semanas de dieta livre de aditivos (conservantes e corantes) e estimulantes (chocolate, cafeína e açúcar refinado). Os participantes foram divididos em dois grupos iguais, enquanto um recebia a intervenção o outro era controle e depois o grupo intervenção era o controle e o grupo controle era o intervenção. As variáveis dependentes foram aferidas utilizando um questionário abreviado da escala de *Connors*, o ASQ (*Abbreviated Symptom Questionnaire*), que avalia impulsividade, desatenção, hiperatividade, entre outros distúrbios psicológicos. Este instrumento foi aplicado em três momentos durante o dia (manhã, tarde e noite), por todo período do estudo. Foi observado um efeito significativo da dieta sobre o comportamento ($p<0,001$). A pontuação na escala de *Connors* foi significativamente menor no grupo que

recebeu a intervenção. Comparando ambos os grupos com o *baseline*, foi observado efeito da dieta somente no grupo intervenção, demonstrando não haver efeito placebo (104). Os autores não ajustaram para fatores de confusão e não mencionaram perdas de acompanhamento e cálculo de tamanho de amostra.

Roshon e Hagen (1989) realizaram um estudo para investigar o efeito da sacarose no comportamento das crianças. Foi um ensaio duplo-cego cruzado com 12 crianças americanas (seis meninos) de três a cinco anos. O estudo ocorreu em ambiente escolar, em um período de seis dias, onde cada criança após uma noite de jejum recebia uma bebida de fruta adoçada com açúcar ou com aspartame. Cada criança foi selecionada aleatoriamente para receber o experimento ou o placebo, de forma que a cada dia seis crianças recebessem um e as outras seis o outro, e que, ao final dos seis dias, todas elas tivessem recebido por três dias cada bebida. As crianças receberam 2g de sacarose e 250mg de aspartame. O comportamento foi avaliado através do *Paired-Associate Learning Task*, que era aplicado 30 minutos após a ingestão da bebida, e avalia hiperatividade, além de sessões de jogo livre para avaliar a atenção (ocorriam logo após o primeiro teste). O consumo de açúcar não esteve associado à hiperatividade ($p=0,74$) ou à atenção ($p=1,00$) (105). O artigo não apresenta informações sobre fatores de confusão, perdas de acompanhamento, adesão, plano de análise, ajuste para confundidores e nem cálculo de tamanho de amostra.

Saravis et al (1990) conduziram dois experimentos, no Canadá, do tipo duplo-cego cruzado, para avaliar o efeito do aspartame sobre o comportamento de 20 crianças (10 meninos) de nove a 10 anos. O primeiro estudo consistia em oferecer uma bebida contendo 1,75 g/kg de glicose e 34 mg/kg de aspartame. E no segundo estudo, uma bebida contendo 1,75 g/kg de glicose e 9,7 mg/kg de aspartame. Para as demais avaliações a metodologia dos dois estudos foi idêntica. Cada estudo ocorreu em duas manhãs consecutivas, em um período de uma semana. O comportamento foi avaliado através do *actometer*. As crianças chegavam

ao hospital (local do estudo) pela manhã e recebiam o *actometer*. Após duas horas, era oferecida a bebida. As crianças permaneciam no local por mais duas horas para que pudessem ser avaliadas. Para avaliar o comportamento, foi selecionado no *actometer* o tempo após a ingestão da bebida. Não foi observado efeito da intervenção sobre o comportamento das crianças nos dois experimentos (106). Os autores não apresentam fatores de confusão, perdas de acompanhamento, adesão, representatividade e nem cálculo de tamanho amostral. Além disso, foram realizadas análises não previstas nos métodos.

O estudo de Wender e Solanto (1990) teve como objetivo avaliar o efeito do açúcar sobre o comportamento de crianças americanas. Foi um estudo experimental, com 26 crianças de cinco a sete anos, 17 destes com hiperatividade, classificados com base nos critérios da DSM-III, e nove controles. Para o experimento, as crianças deviam comparecer em um laboratório específico, na primeira hora da manhã, em jejum durante três dias não consecutivos. A cada dia as crianças eram aleatoriamente selecionadas para receberem um suco de laranja contendo sacarose (35 g) ou sacarina (175 mg) ou aspartame (175 mg). Quando chegavam no local, eram avaliadas através do CPT e da atividade de jogos. Logo após, recebiam um café da manhã com a intervenção, seguiam na sala de jogos sendo avaliados e, após duas horas da ingestão da bebida, era aplicado novamente o CPT. Os resultados mostraram que o déficit de atenção foi maior no grupo que recebeu sacarina comparando com os outros dois grupos (107). Não constam fatores de confusão, perdas de acompanhamento, seleção e representatividade da amostra, adesão e nem cálculos de tamanho amostral.

Em Iowa, nos Estados Unidos, foi realizado um ECR por Wolraich et al (1994), para avaliar o efeito do açúcar sobre a hiperatividade e outros problemas de comportamento. O estudo incluiu 48 crianças: 25 de três a cinco anos e 23 de seis a sete anos com sensibilidade ao açúcar (um comportamento diferente do habitual após a ingestão do açúcar, referido pelos

país). Foram nove semanas de estudo, sendo dividido em três períodos, um para cada dieta, que continha sacarose, sacarina ou aspartame. Dessa forma, cada criança foi exposta por três semanas a cada uma das três dietas experimentais. Durante as nove semanas os participantes foram avaliados a cerca do seu comportamento, sendo utilizados vários testes, entre eles, o *Pediatric Behavior Scale*, o *ADHD comprehensive teacher's rating scale*, o *Behavior Symptom Checklist* e o *CPT*. Tanto para as crianças sensíveis ao açúcar como para as normais não houve diferença significativa entre o consumo das três dietas e o comportamento, considerando todas as medidas de comportamento utilizadas (65). Não houve ajuste para fatores de confusão e nem foi apresentado cálculo de tamanho de amostra.

Em síntese, os 16 artigos experimentais, descritos anteriormente, foram realizados das décadas de 80 e 90, do século XX, em países desenvolvidos (Estados Unidos e Canadá). A maioria deles foi conduzida com crianças recrutadas através de anúncios em escolas, creches, jornais, clínicas e hospitais, com amostras variando de 10 a 30 participantes, de ambos os性os, com exceção de cinco estudos que avaliaram somente meninos (91, 97, 101, 103, 104). Quanto ao tipo de estudo experimental, foram experimentos do tipo duplo-cego cruzado e ECR. Alguns avaliaram os efeitos do açúcar sobre o comportamento em crianças normais (97-99, 102, 103, 105, 106), outros em crianças sensíveis ao açúcar (65, 100, 101) e outros, em crianças hiperativas (65, 91, 95, 96, 104, 107), estes últimos não objetivavam identificar um fator de risco para o déficit de atenção e/ou hiperatividade, mas um fator prognóstico. O tempo de experimento variou de um dia a dez semanas, com encontros diários ou com intervalos (de dois dias, três dias ou semanais). Todos os estudos objetivaram avaliar o efeito do açúcar sobre o comportamento. Dessa forma, a maioria dos experimentos consistia em oferecer para um grupo uma bebida adoçada com sacarose e para o outro (controle) com aspartame ou sacarina. A dose média de sacarose administrada foi de 1,75 g/kg. Para avaliar o comportamento, foram utilizados *actometers*, *CPT*, *Escala de Conners* e atividade de jogos.

No que diz respeito aos resultados, a maioria (64, 65, 91, 96, 98, 100, 102, 103, 105-107) não encontrou associação entre o consumo de açúcar e o comportamento de crianças. Os demais (99, 101, 104) encontraram um efeito estatisticamente significativo do açúcar sobre o comportamento, pois o grupo que recebeu a sacarose apresentou níveis de atividade significativamente maiores do que o grupo controle. Por outro lado, Behar (1984) evidenciou associação no sentido oposto, ou seja, o grupo controle apresentou níveis de atividade motora significativamente maior (97). Os estudos apresentam muitas limitações, que podem ser atribuídas ao fato de serem estudos mais antigos, publicados nas décadas de 80 e 90, período no qual as revistas não exigiam rigor metodológico. Entre as limitações mais frequentes estão a ausência de informações sobre o cálculo de tamanho de amostra, processo de seleção e de randomização da amostra, falta da descrição da análise estatística, bem como a descrição das perdas de acompanhamento, além da falta de ajuste para fatores de confusão e de avaliação da adesão.

2.3.1.5.2 Descrição dos estudos observacionais

Prinz et al (1980) conduziram um estudo observacional, para avaliar o efeito da dieta sobre a hiperatividade em crianças americanas. Foram selecionados 28 casos, crianças diagnosticadas com hiperatividade a partir da escala *Werry Weiss Peters Activity Scale* (WWPAS) e 26 controles (crianças sem o diagnóstico da doença). Para avaliação da dieta, as mães foram instruídas a registrarem diariamente a ingestão alimentar dos filhos por um período de sete dias. O registro incluía um espaço para a descrição do alimento, como o alimento foi preparado e quantidade consumida, além de informações sobre a hora do dia e lugar onde o alimento foi consumido. Os alimentos eram classificados em quatro categorias: produtos doces, carboidrato refinado, alimentos nutritivos e sem classificação. Estas

categorias deram origem a seis grupos de análise (a) quantidade total de alimentos consumidos; (b) produtos doces; (c) produtos doces e carboidrato refinado; (d) razão produtos doces/alimentos nutritivos; (e) razão (produtos doces + carboidratos refinados)/alimentos nutritivos; (f) razão carboidratos/proteínas. Não houve associação, os escores de dieta foram semelhantes para os dois grupos hiperativos e controle ($p>0,20$) (108). O artigo não apresentou objetivos, potenciais fatores de confusão, plano de análise, perdas de acompanhamento e nem cálculo de tamanho de amostra.

O estudo de Barling (1985) teve como objetivo investigar a associação entre o consumo de sacarose e hiperatividade. O estudo envolveu 27 crianças canadenses, sendo 13 casos e 14 controles. Os casos tinham idade média de nove anos e foram selecionadas através de dois critérios: ter hiperatividade estando em uso de medicação controlada ou ter hiperatividade sem uso de medicação, mas com um escore maior que 1,5 na escala de *Conners*. Os controles tinham idade média de 9,4 e não tinham diagnóstico de hiperatividade, incluindo aqueles com diagnóstico de hiperatividade, mas com um escore menor que 0,8 na escala de *Conners*. A dieta foi avaliada a partir de um recordatório alimentar (o mesmo utilizado por Prinz et al, 1981). Os indivíduos tinham que referir todos os alimentos consumidos com as devidas quantidades em gramas e porções. As mães, após instrução, eram responsáveis pelo registro e manutenção dos recordatórios, por um período de sete dias. Os alimentos eram organizados exatamente como a classificação de Prinz et al (1981). O grupo de crianças hiperativas e o grupo controle não diferiram estatisticamente ($p<0,05$) em relação aos seis grupos alimentares, ou seja, não foi encontrada associação entre a dieta e hiperatividade (109). Os autores não ajustaram para fatores de confusão, não apresentaram cálculo de tamanho de amostra nem plano de análise, não caracterizaram as perdas de acompanhamento e não apresentaram os valor-p reais.

Em 1986, nos Estados Unidos, mais um estudo clínico, realizado por Wolraich et al, foi conduzido com o propósito de replicar o estudo de Prinz et al (1980), porém com de técnicas mais apropriadas para o cálculo dos nutrientes. O objetivo era avaliar o efeito da dieta sobre a hiperatividade. Foram recrutados, através de anúncios em jornais, 32 meninos hiperativos, com idades entre sete e 12 anos e com pontuação acima de 15 na *escala de Conners*. Os 26 controles, também recrutados através de anúncios de jornais, tinham idades entre sete e 12 anos, sem diagnóstico de doenças mentais, sem doença crônica grave e sem receber atendimento do serviço de saúde mental. Para avaliar a dieta foi aplicado às crianças e às mãe um QFA com 17 itens contendo alimentos açucarados comumente consumidos por essa população. Para avaliar o consumo de açúcar, utilizaram um sistema de agrupamento de alimentos de acordo com o teor de carboidrato. Para tanto, utilizaram a tabela nutricional americana (*United States Department of Agriculture- USDA*). Os alimentos foram agrupados em cinco categorias (0, 25, 50, 75 e 100% de carboidrato). Para avaliação da hiperatividade, utilizaram observação durante uma atividade de jogo, o *actometer* e o CPT. Não foram observadas diferenças na dieta entre o grupo de hiperativos e o grupo controle. (64). O estudo não apresentou as perdas de acompanhamento, não as considerou na análise e não apresentou cálculo de tamanho de amostra.

Prinz e Riddle (1986) conduziram um estudo transversal, nos Estados Unidos, com 91 meninos com idades entre quatro e cinco anos, para avaliar a relação entre o consumo de açúcar e o comportamento. Para avaliar a dieta dos participantes, foi utilizado um recordatório 24h, que era registrado diariamente pelas mães por um período de sete dias. Para avaliar a atenção foi utilizado o CPT. O consumo de açúcar foi analisado como uma variável dicotômica (baixo e alto consumo de sacarose). As crianças que consumiram mais açúcar apresentaram um desempenho inferior no CPT, indicando problemas de atenção, comparadas as que consumiram menos açúcar ($p<0,05$) (110). Os autores não descrevem o cálculo do

tamanho da amostra, nem o processo de amostragem e não controlaram para fatores de confusão. Há possibilidade da causalidade-reversa.

Um estudo com o objetivo de investigar a associação entre o consumo de açúcar e TDAH, foi conduzido por Kaplan et al (1989). O estudo incluiu 51 crianças canadenses de três a seis anos, recrutadas em creches. Destas, 24 foram diagnosticadas com TDAH, com base na DSM-III e na escala de *Conners*, e as demais foram incluídas no estudo como controles. Durante três semanas as crianças foram acompanhadas para avaliação do consumo alimentar. Os pais eram responsáveis pelo preenchimento de diários alimentares. Os diários incluíam informações completas sobre os alimentos, incluindo o peso ou medida, receitas das preparações e diluições dos sucos, além de medicamentos e suplementos ingeridos. Os resultados mostraram que a média de consumo de açúcar no grupo com TDAH foi 72,2 g (DP=32,8) e no grupo controle 69,2 (DP=18,7), revelando não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos (104). Não são apresentados no artigo o cálculo de tamanho de amostra nem as perdas de acompanhamento e não foram controlados fatores de confusão.

Lien et al (2006) realizaram um estudo transversal, para investigar a associação entre o consumo de açúcar e déficit de atenção e hiperatividade. A população em estudo foram 7343 adolescentes de ambos os sexos com 15 e 16 anos, residentes em Oslo, Noruega. A saúde mental dos adolescentes foi avaliada pelo *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-10) e SDQ (para este último instrumento foram utilizadas somente duas sub-escalas: a de atenção/hiperatividade e a de Problemas de conduta). A ingestão de açúcar foi investigada através do conteúdo de açúcar contido em refrigerantes consumidos pelos adolescentes. Esta informação foi aferida utilizando a pergunta “Quanto você costuma beber de bebidas gaseificadas com açúcar?”, com as seguintes opções de resposta: nunca, 1 a 6 copos/semana, 1 copo/dia, 2 a 3 copos/dia e 4 ou mais copos/dia. A análise foi ajustada para possíveis

confundidores como: consumo de açúcar refinado, frutas, chocolates e batata frita; o hábito de realizar as refeições principais (café da manhã, almoço, lanche e jantar); uso de álcool e tabagismo; nível de escolaridade dos pais; estrutura familiar e suporte social. Foi observado um efeito dose-resposta na relação entre consumo de refrigerantes açucarados e problemas saúde mental (escore total de dificuldades do SDQ). Houve uma relação linear entre as categorias de consumo de refrigerantes e a média do escore para hiperatividade. Após ajuste, o consumo de quatro ou mais copos/dia de refrigerantes esteve associado com déficit de atenção e hiperatividade (OR=1,99; IC95%:1,23-3,24) (48). O artigo não apresenta cálculo de tamanho de amostra e há possibilidade da causalidade-reversa.

Com dados de uma coorte de Bristol (ALSPAC), na Inglaterra, Willes et al (2009) realizaram um estudo para avaliar a relação entre a dieta aos 4 ½ anos de idade e o comportamento aos sete anos. O estudo envolveu 4000 crianças com informações sobre o desfecho e a exposição principal. A dieta foi avaliada dos 38 aos 59 meses, através de um QFA aplicado às mães. Para a construção dos padrões alimentares foi realizada a análise de componentes principais (ACP), que possibilitou a identificação de três padrões alimentares. Este estudo utilizou apenas um deles, o “*junk food*” associado com um maior consumo de ultraprocessados, alimentos com alto teor de açúcar e gordura e de baixa qualidade nutricional. O desfecho, problemas de comportamento, foi avaliado através do SDQ, compreendendo as cinco sub-escalas: hiperatividade, problemas de conduta, problemas emocionais, problemas relacionamento e de comportamento pró-social. As análises foram ajustadas para os possíveis confundidores maternos como fumo, idade no parto, depressão, ansiedade, tipo de trabalho e estado civil, além de características do parto e da criança, como peso ao nascer, idade gestacional, sexo e função cognitiva. O consumo do padrão “*junk food*” esteve associado ao déficit de atenção e hiperatividade, mesmo após ajuste (OR= 1,13; IC95%: 1,01 – 1,15) (58). Não são descritas as perdas de acompanhamento.

Howard et al (2011) realizaram uma análise transversal com dados de uma coorte australiana de nascimentos. O estudo incluiu 1799 adolescentes de 14 anos e objetivou avaliar a associação entre padrão alimentar e TDAH. As informações alimentares foram coletadas através de um QFA. Posteriormente, para construção dos padrões alimentares, foi utilizada a ACP, que possibilitou identificar 2 padrões alimentares o “Western” e o “Healthy”. O “Western” foi positivamente associado com o maior consumo de gordura saturada, açúcar refinado e sódio e inversamente associado com o consumo de omega-3, fibra e ácido fólico. O padrão “Healthy” foi positivamente associado com omega-3, fibra e ácido fólico e inversamente associado com gordura saturada, açúcar refinado e sódio. O desfecho TDAH foi avaliado por diagnóstico clínico, com base na classificação internacional de doenças (CID-9). A análise foi controlada para possíveis fatores de confusão, como o total de energia consumida, variáveis maternas no período gestacional (idade, escolaridade, estrutura familiar, renda, fumo e stress), além das variáveis relacionadas ao adolescente (atividade física, sedentarismo, estrutura familiar e renda). Após ajuste para confundidores, o maior consumo do padrão “Western” esteve associado ao TDAH ($RO = 2,21$; IC95%: 1,18 – 4,13). O padrão “Healthy” não esteve associado ao TDAH (92). Há a possibilidade de o viés de causalidade-reversa estar presente.

Um estudo com estudantes coreanos (45) foi conduzido para investigar a associação entre o consumo de açúcar e TDAH. Um total de 112 estudantes (58 meninos e 54 meninas) foi selecionado para o estudo. A dieta foi mensurada por um recordatório 24 hs. A quantidade de açúcar consumido foi classificada de acordo com a origem, considerando o açúcar derivado de biscoitos, batatas fritas, laticínios, bebidas açucaradas, pão (sanduíches), alimentos doces (incluindo chocolate), bolos, arroz e frutas. Além disso, foi calculada a quantidade total de açúcar consumida. A hiperatividade foi avaliado pelo *Conner Abbreviated Teacher Rating Scale (CATRS-10)*. Todas as categorias foram analisadas e a única que

apresentou associação com hiperatividade foi a do açúcar derivado das frutas. Aqueles que consumiram menos açúcares derivados das frutas tiveram um aumento no risco para hiperatividade ($p<0,05$). O estudo não controlou para fatores de confusão e não apresentou cálculo de tamanho de amostra. Além disso, a seleção da amostra foi por conveniência e a exposição foi avaliada a partir de um consumo pontual e não habitual. Há possibilidade de causalidade-reversa estar presente.

Peacock et al (2011), utilizando dados da coorte de ALSPAC em Bristol, Inglaterra, avaliaram a relação entre o padrão alimentar “*junk food*” aos sete anos e problemas de comportamento, incluindo déficit de atenção e hiperatividade, em 7727 crianças de oito anos. A dieta dos participantes foi mensurada por um QFA. Três padrões alimentares foram identificados pela ACP, no entanto para este estudo, utilizaram apenas um, o “*junk food*”, associado ao maior de consumo de gordura saturada, açúcar e sódio. Para avaliar o déficit de atenção e hiperatividade, foi utilizado o SDQ. A análise foi ajustada para os possíveis confundidores: fumo, idade, depressão e ansiedade materna, bem como variáveis da criança: sexo, peso ao nascer, idade gestacional e QI, além de variáveis sócio-demográficas, como escolaridade materna, renda, classe social, condições de moradia e uso de carro. Após ajuste para confundidores, não foi observada associação estatisticamente significativa entre a exposição e o desfecho (59). Não são descritas as perdas de acompanhamento.

No Irã, foi conduzido um estudo transversal (Azadbakht e Esmaillzadeh, 2012), com 375 escolares com média de idade de oito anos, para avaliar a associação entre padrões alimentares e TDAH. O consumo alimentar foi avaliado utilizando um QFA e os padrões alimentares através de análise fatorial. A análise fatorial possibilitou a identificação de quatro padrões alimentares: “*healthy*” (rico em frutas, vegetais, óleos vegetais, grãos integrais, legumes e produtos lácteos), “*Western*” (rico em carnes processadas, carnes vermelhas, manteiga, ovos, pizza, lanches, molhos industrializados e refrigerantes), “*sweet*” (rico em

sorvete, sobremesas doces, açúcar refinado, grãos refinados e refrigerantes) e o “*fast food*” (rico em carne processada, suco industrializado, pizza, salgadinho, molhos e refrigerantes). O diagnóstico de TDAH foi clínico, com base no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edição (DSM-IV). As análises foram ajustadas para confundidores (energia total consumida, sexo, nível socioeconômico e história familiar de TDAH). Os escores dos padrões alimentares foram analisados em quintis. Após controle para os possíveis fatores de confusão, crianças no quintil superior do padrão “*sweet*” apresentaram um risco aumentado para TDAH, quando comparadas ao menor quintil (RO: 3.66; IC95%: 1.12–15.78), e aquelas que mais aderiram ao padrão “*fast food*” apresentaram um maior risco para TDAH (RO: 2.86; IC95%: 0.88–11.16) (41). Não apresentou cálculo de tamanho de amostra e há possibilidade da causalidade-reversa.

Van Egmond-Fröhliche et al (2012) realizaram um estudo transversal, com 11676 crianças de 11 anos, para avaliar a associação entre os sintomas de TDAH e fatores obesogênicos (inatividade física, exposição a televisão/vídeo, frequência de consumo dos alimentos, densidade energética dos alimentos e qualidade da dieta). A dieta foi avaliada por um QFA. O índice de qualidade da dieta foi calculado através da *Healthy Nutrition Score for Kids and Youth* (HuSKY), que pontua grupos de alimentos de acordo com o consumo cujo somatório pode variar de 0 a 100. Para avaliação do desfecho foi utilizado o SDQ. Após ajuste para índice de massa corporal (IMC), nível socioeconômico, fumo e situação conjugal dos pais, bem como sexo e outras sub-escalas do SDQ, o escore de sintomas de TDAH esteve positivamente associado com a densidade energética ($p<0,001$) e negativamente associado com o índice de qualidade da dieta (111). O estudo não apresentou cálculo de tamanho de amostra e há possibilidade da causalidade-reversa.

Para avaliar a associação entre o consumo de alimento, a qualidade da dieta e o comportamento das crianças, Kohlboeck e cols (2012) realizaram um estudo transversal com

dados de uma coorte de nascimento da Alemanha (*German Infant Nutritional Intervention – GINI plus*). Participaram do estudo 3361 crianças com 10 anos. Todos completaram um QFA com 82 itens alimentares, aplicados aos pais, para investigar o consumo habitual no último ano. Após a coleta dos dados, os alimentos do QFA foram agrupados em 11 categorias. O instrumento utilizado para avaliar o comportamento das crianças foi o SDQ, com foco em 3 das 5 sub-escalas (problemas emocionais, problemas de conduta e déficit de atenção e hiperatividade). Realizaram o ajuste para potenciais fatores de confusão, entre eles: escolaridade, renda e situação conjugal dos pais, IMC da criança, atividade física, uso de televisão e computador, além do total de energia consumida pela criança. Os resultados mostraram associação entre a qualidade da dieta e déficit de atenção e hiperatividade, no entanto, após o ajuste, essa associação não permaneceu significativa (93). Não são descritas as perdas de acompanhamento e há possibilidade de causalidade-reversa.

Park et al (2012) realizaram um estudo transversal, com 986 crianças coreanas entre 8 e 11 anos, para investigar a associação entre padrão alimentar e TDAH. O hábito alimentar das crianças foi investigado a partir do *Mini-dietary Assessment* (MDA), um instrumento de inquérito alimentar construído para a população coreana, que deriva padrões alimentares a priori. Os indivíduos foram classificados em três grupos de consumo (frequentemente, usualmente e raramente). O TDAH foi avaliado clinicamente, utilizando como referência o *Diagnostic Interview Schedule for Children version—IV* (DISC-IV), foram considerados os diagnósticos definitivos (presença de hiperatividade, déficit de atenção e impulsividade) e prováveis (presença de hiperatividade, déficit de atenção ou impulsividade). As análises foram ajustadas para sexo, idade, QI, IMC, escolaridade dos pais, situação socioeconômica e área de moradia. Foram formados 10 padrões alimentares entre eles o padrão ‘*Sweetened desserts*’ que esteve associado à presença de TDAH. O grupo que consumia frequentemente este padrão alimentar, caracterizado pelo consumo de sobremesas doces, teve um risco de

TDAH de 1.76 (IC95%: 1.05, 2.93) comparados aqueles que consumiam raramente o padrão (52). O estudo não apresentou cálculo de tamanho de amostra e há possibilidade da causalidade-reversa.

Em resumo, os 14 estudos observacionais incluídos na revisão de literatura utilizaram delineamentos do tipo transversal, coorte e caso-controle. Foram publicados nos séculos XX e XXI e a maioria era proveniente de países desenvolvidos (Estados Unidos, Canadá, Noruega, Inglaterra, Austrália, Alemanha, Bélgica e Coréia). Apenas um foi realizado em um país em desenvolvimento (Irã).

Os estudos do tipo caso-controle foram publicados na década de 80 e apresentavam características em comum (com crianças, uso de escala de rastreamento para hiperatividade na identificação dos casos e recordatório 24 h para avaliar a dieta). Quanto à exposição, dois estudos avaliaram somente o teor de açúcar nos alimentos (Wolraich et al, 1986, Kaplan et al 1989), os demais criaram grupos alimentares de acordo com as fontes de carboidrato. Os resultados foram consistentes, pois nenhum deles encontrou associação entre a exposição e o desfecho. Os estudos apresentam importantes limitações como a ausência da descrição do cálculo de amostra e das perdas de acompanhamento, além da falta de controle para confusão.

Os estudos de coorte, os mais robustos em termos de inferência causal entre os observacionais, foram minoria. Os dois identificados nesta revisão (58, 59) analisaram dados da coorte de ALSPAC, na Inglaterra, apresentando amostras grandes: o primeiro com 4000 crianças de sete anos e o segundo com 7000 crianças de oito anos. Eles utilizaram SDQ pra avaliar o comportamento e padrões alimentares para avaliar a dieta. Quanto aos resultados, somente Willes et al encontraram associação entre padrão alimentar e hiperatividade. Neste estudo, o padrão alimentar não saudável esteve associado à hiperatividade aos sete anos (OR= 1,13; IC95%: 1,01 – 1,15) (58, 59). Os estudos de coorte apresentaram uma descrição

metodológica completa, análise estatística própria e bem descrita, controle para fatores de confusão, sendo a única limitação o fato de não descreverem as perdas de acompanhamento.

Por último, os estudos transversais foram os mais recentes e representaram maioria entre os observacionais. Apresentaram amostras grandes, compostas por mais de 1000 participantes, incluindo crianças e adolescentes, com idades variando entre três e 16 anos. Nestes estudos, a dieta foi avaliada a partir de QFA, recordatório 24 hs e, no estudo de Lien et al, com uma pergunta sobre o hábito de consumir refrigerantes. Entre os que utilizaram QFA, dois avaliaram a qualidade da dieta e três, os padrões alimentares. Já entre os que utilizaram recordatório alimentar de 24 hs e a pergunta sobre o consumo de refrigerantes, o interesse foi aferir somente o consumo de açúcar. Para avaliar o desfecho, foram utilizados diferentes instrumentos o que dificultou a comparabilidade. Cinco deles utilizaram instrumentos de rastreamento, como SDQ, *Conners*, HSCL e CPT, os outros utilizaram critérios diagnósticos (DSM-IV e CID-9). Com relação aos resultados, exceto Kohlboeck et al (2012), os demais encontraram associação entre dieta ou consumo de açúcar e déficit de atenção e hiperatividade, assim como aqueles que avaliaram padrões alimentares e qualidade da dieta. Howard et al (2011) e Azadbakhte e Esmailzadeh (2012) verificaram que o maior consumo do padrão alimentar não saudável esteve associado com TDAH (RO= 2,21; IC95%:1,18-4,13 e RO: 3.66; IC95%: 1.12–15.78), respectivamente, os estudos são comparáveis pois, ambos utilizaram critérios diagnósticos para avaliar o desfecho. Azadbakhte Esmailzadeh (2012), também encontrou associação entre o padrão *sweet* e TDAH (RO=3,95; IC95%:1,16-15,31), concordando com o grupo que consumia frequentemente este padrão alimentar, caracterizado pelo consumo de sobremesas doces, teve um risco de provável presença de TDAH de 1.76 (IC: 1.05, 2.93) comparados aqueles que consumiam raramente. Já Van Egmond-Fröhlich et al (2012) avaliou a qualidade da dieta e observou uma associação inversa entre o índice de qualidade da dieta e os escores de déficit de atenção e hiperatividade ($p<0,001$).

Os estudos transversais (41, 45, 48, 92, 110, 111) não apresentaram muitas limitações, sendo que a principal foi a falta da descrição do cálculo de amostra.

Quadro 2. Descrição dos estudos experimentais que investigaram o consumo de açúcar pela criança e TDAH, incluídos na revisão sistemática da literatura.

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Rogers and Hughes, 1981, Estados Unidos	ECR	10 crianças de 4 a 11 anos, com hiperatividade	Pacientes de uma clínica de tratamento para hiperatividade	Hiperatividade, Actometer	Experimento: Restrição de aditivos. Controle: Restrição de açúcar refinado.	Grupo com dieta restritiva a aditivos e corantes apresentou uma redução nos níveis de atividade motora significativamente menor ($p<0,05$).	O artigo não apresenta informações sobre a representatividade da amostra, as perdas de acompanhamento, o controle para fatores de confusão, o cálculo de tamanho de amostra, o cegamento, a adesão e o planejamento de análise.
Gross, 1984 Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	16 meninos e 14 meninas de 5 a 17 anos, com hiperatividade	Pacientes de uma clínica de tratamento para hiperatividade	Problema de comportamento, Atividade durante jogo	Experimento: Sacarose Controle: Sacarina	Não encontrou associação.	O artigo não apresenta informações sobre a representatividade da amostra, as perdas de acompanhamento, o controle para fatores de confusão, o cálculo de tamanho de amostra, o cegamento, a adesão e o planejamento de análise. A sessão de resultados é limitada, sem tabelas e sem as medidas de associação.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Behar, 1984	Duplo-cego cruzado	21 meninos de 6 a 14 anos	Pacientes de uma clínica de tratamento para hiperatividade	Problemas de comportamento DSM-III	Experimento: Sacarose ou glicose Controle: sacarina	O grupo experimento apresentou níveis de atividade motora significativamente menor	ARTIGO INDISPONÍVEL
Wolraich et al, 1985 Estados Unidos	ECR	Estudo I: 16 meninos de 7 a 12 anos, com hiperatividade. Estudo II: 16 meninos de 8 a 13 anos, com hiperatividade	Pacientes de uma clínica de tratamento para hiperatividade	Déficit de atenção e hiperatividade Atividade durante jogo Actometer CPT	Estudos I e II: Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Não houve associação nos dois estudos	O artigo não apresenta informações sobre o controle para fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, o planejamento de análise e o cálculo de tamanho de amostra.
Ferguson, 1986 Canadá	Duplo-cego cruzado	Estudo I: 6 meninos e 2 meninas de 5 a 13 anos, sensíveis ao açúcar Estudo II: 9 meninos e 9 meninas de 3 a 5 anos normais	Anúncios em jornais e televisão	Déficit de atenção e Hiperatividade <u>Estudo I</u> Actometer CPT CPRS Conners <u>Estudo II</u> Actometer, Atividade de jogo, Conners	Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Não houve associação nos dois estudos	O artigo não descreve claramente os objetivos e as hipóteses, nem apresenta informações sobre o controle para fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, o planejamento de análise, o cálculo de tamanho de amostra e os valor-p reais.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças;DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL:Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Goldman et al, 1986, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	4 meninos e 4 meninas de 3 a 6 anos normais	Anúncios em creches e jornais	Hiperatividade, CPT Walk-a-Line task Atividade de jogo	Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Tanto para o CPT como para a atividade de jogos foi observada diferença significativa entre os grupos	O artigo não apresenta claramente informações sobre o controle para fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão e o cálculo de tamanho de amostra
Milich and Pelhan, 1986, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	16 meninos de 6 a 9 anos, com hiperatividade	Participantes de um programa de tratamento para TDAH	Hiperatividade, Conners	Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Não foi observada associação entre o consumo de açúcar e o comportamento.	O artigo não apresenta informações sobre os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, o plano de análise, testes estatísticos e cálculo de tamanho de amostra.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Kaplan et al, 1986, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	9 crianças com problemas de comportamento, referindo sensibilidade ao açúcar	Não relatou	Hiperatividade <i>Connors</i>	Experimento I: Sacarose + medicamento Controle I: Sacarina + medicamento Experimento II: Sacarose + sem medicamento Controle II: Sacarina + sem medicamento	A sacarose não exerceu efeito sobre o comportamento dos hiperativos.	O artigo não menciona os objetivos do estudo, os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, onde foi recrutada a amostra, local onde ocorreu o experimento, informações sobre a adesão, planejamento da análise, cálculo de tamanho de amostra e não apresenta o valor-p real.
Kruesi, 1987, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	14 meninos de 2 a 6 anos com sensibilidade ao açúcar	Anúncios em jornais e escolas	Problemas de comportamento <i>Child Behavior Checklist</i> <i>Actometer</i>	Sacarose Sacarina Aspartame Glicose	O grupo que ingeriu aspartame teve um nível de atividade significativamente menor ($p<0,05$)	O estudo não apresenta claramente os objetivos, nem os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, o planejamento da análise e não faz menção sobre a representatividade da amostra. Nas análises não ajustou para fatores de confusão, não considerou as perdas e nem avaliou a adesão, além de não apresentar cálculo de tamanho de amostra.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL:Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Rosén, 1988, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	Grupo I: 20 meninos e 10 meninas de 5 anos, normais. Grupo II: 6 meninos e 9 meninas de 7 anos, normais.	Não relatou	Hiperatividade Conners	Experimento I: alto teor de sacarose Experimento II: baixo teor de sacarose Controle: aspartame	Não encontrou associação nos dois grupos.	O artigo não apresentou os fatores de confusão, não mencionou como foi a seleção da amostra, não informou sobre a representatividade da amostra. Além disso, não apresentou o planejamento da análise, o cálculo de tamanho de amostra, os valore-p e nem avaliou a adesão.
Mahan et al, 1988, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	15 meninos e 1 menina, normais	Não relatou	Hiperatividade Actometer	Experimento: sacarose Controle: aspartame	Não encontrou associação nos dois grupos.	O artigo não menciona os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, onde foi recrutada a amostra, local onde ocorreu o experimento, informações sobre a adesão, planejamento da análise e cálculo de tamanho de amostra.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças;DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL:Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Roshon and Hagen, 1989, Estados Unidos	Duplo-cego cruzado	6 meninos e 6 meninas de 3 a 5 anos, normais	Boletins nas comunidades e Igrejas	Problemas de comportamento <i>Paired-Associate Learning Task</i> Atividade de jogo	Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Não encontrou associação	O artigo não apresenta informações sobre os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, o plano de análise, ajuste para confundidores e cálculo de tamanho de amostra.
Kaplan et al, 1989 Canadá	Duplo-cego cruzado	24 meninos de 3 a 6 anos com hiperatividade	Inquérito telefônico	Hiperatividade Conners	Experimento: Dieta livre de aditivos e estimulantes (açúcar, café, chocolate) Controle: Dieta normal	Foi observado um efeito significativo da dieta sobre o comportamento ($p<0,001$).	Não mencionou os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento e o cálculo de amostra.
Saravis et al, 1990 Canadá	Duplo-cego cruzado	Estudo I:10 meninos e 10 meninas de 9 a 10 anos, normais Estudo II:10 meninos e 10 meninas de 9 a 10 anos, normais	Anúncios em hospitais, escolas, universidade, livrarias e creches.	Hiperatividade Actometer	Estudo I Experimento: Aspartame Controle: Ciclamato Estudo I Experimento: Aspartame Controle: Açúcar	Não houve associação nos dois estudos.	Não mencionou os fatores de confusão, as perdas de acompanhamento, a adesão, a representatividade e o cálculo de amostra. Realizou análises não previstas nos métodos.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Continuação Quadro 2

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	RECRUTAMENTO	DESFECHO; INSTRUMENTO	INTERVENÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Wender and Solano, 1991, Estados Unidos	ECR	17 crianças hiperativas e 9 (controles), todos com idades entre 5 e 7 anos	Não relatou.	Atenção, CPT	Experimento: Sacarose Controle: Aspartame	Não houve associação.	Não apresentou os fatores de confusão, assim como as perdas de acompanhamento e a seleção e representatividade da amostra, além de não mostrar os cálculos de amostra. Também não avaliou a adesão.
Wolraich et al, 1994, Estados Unidos	ECR .	23 crianças de 6 a 10 anos sensíveis ao açúcar 25 crianças de 3 a 5 anos normais.	Anúncios na mídia e em pré-escolas.	Déficit de atenção e hiperatividade, <i>Pediatric behavior scale</i> Conners CPT	Sacarose Sacarina Aspartame.	Não houve associação.	Não mencionou os fatores de confusão e nem o cálculo de amostra.

CPRS:Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças;DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL:Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

Quadro 3. Descrição dos estudos observacionais que avaliaram o consumo de açúcar pela criança e TDAH, incluídos na revisão sistemática da literatura.

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	DESFECHO; INSTRUMENTO	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Prinz et al, 1980 Estados Unidos	Caso-controle	28 hiperativos 26 controles 9 anos	Hiperatividade WWPARS	Dieta – Recordatório 7 dias Análise: seis grupos alimentares com diferentes concentrações de carboidrato.	Não encontrou associação.	O artigo não apresentou claramente os objetivos. Não apresentou os potenciais fatores de confusão, nem plano de análise na sessão de métodos, não caracterizou as perdas de acompanhamento, nas análises não considerou as perdas, além de não ajustar para confusores. Não apresenta cálculo de tamanho de amostra.
Barling and Bullen, 1985 Canadá	Caso-controle	13 hiperativos 14 controles 4 a 7 anos	Hiperatividade Conners	Dieta – Recordatório 7 dias Análise: seis grupos alimentares com diferentes concentrações de carboidrato.	Não encontrou associação.	O artigo não apresentou os potenciais fatores de confusão, nem plano de análise na sessão de métodos, não caracterizou as perdas de acompanhamento e não apresentou os valor-p reais. Nas análises não considerou as perdas, além de não ajustar para confusores, além disso, não apresenta cálculo de tamanho de amostra.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; HSCL-10: Hopkins Symptom Checklist.

Continuação Quadro 3

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	DESFECHO; INSTRUMENTO	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Wolraich et al, 1986, Estados Unidos	Caso-controle	32 hiperativos 16 controles de 7 a 12 anos	Problemas de atenção , CPT	Dieta – Recordatório 24h por 3 dias e QFA. Avariaram o teor de açúcar nos alimentos	Os grupos não diferiram com relação à dieta.	O estudo não apresentou as perdas de acompanhamento, não as considerou na análise e não apresentou cálculo de tamanho de amostra.
Prinz and Ridhle, 1986, Estados Unidos	Transversal	91 meninos	Problemas de atenção, CPT	Açúcar Recordatório 24h por 7 dias	As crianças que consumiram mais açúcar apresentaram um desempenho inferior no CPT comparadas as que consumiram menos açúcar .	Não descreve o cálculo de amostra nem o processo de amostragem e não controlou para fatores de confusão. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.
Kaplan et al, 1989, Canadá	Caso-controle	24 hiperativos 27 controles 3 a 6 anos	Hiperatividade DSM-III	Açúcar Registro alimentar	Não encontrou associação	Não apresentou cálculo de tamanho de amostra, nem as perdas de acompanhamento e não controlou para fatores de confusão.
Lien et al, 2006, Noruega	Transversal	7343 adolescentes de 15 a 16 anos	Hiperatividade HSCL-10	Açúcar Consumo de refrigerantes	Encontrou associação entre o consumo superior a 4 copos/dia de refrigerante com hiperatividade nos meninos	O artigo não apresenta cálculo de tamanho de amostra. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL:Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; HSCL-10:Hopkins Symptom Checklist.

Continuação Quadro 3

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	DESFECHO; INSTRUMENTO	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Willes et al, 2009 Inglaterra	Coorte de ALSPAC	4000 crianças com 7 anos	Déficit de atenção e hiperatividade SDQ	Padrões alimentares (ACP) Junk food (alta contribuição de gordura e açúcar) Aos 4 anos	O consumo do padrão não saudável esteve associado a hiperatividade aos 7 anos.	Não descreveu as perdas de acompanhamento.
Howard et al, 2011, Austrália	Transversal (dados de uma coorte)	1799 adolescentes de 14 anos	TDAH CID-9	Padrões alimentares (análise fatorial) -ocidental: gordura saturada, açúcar refinado e sódio. -saudável: Omega3, fibra, ácido fólico	O maior consumo do padrão “Western” esteve associado TDAH (RO= 2,21 IC95%:1,18 - 4,13).	Avaliou dados de uma coorte descrevendo as perdas, mas não as levou as em conta. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.
Kim and Chang, 2011 Coréia	Transversal	107 adolescentes 13 a 15 anos	Hiperatividade Conners	Açúcar Recordatório 24 hs	Aqueles que consumiram menos açúcares derivados das frutas tiveram um aumento no risco para TDAH. Para o açúcar refinado não houve associação.	Não controlou para fatores de confusão, não apresentou cálculo de tamanho de amostra. Outras limitações: a seleção da amostra foi por conveniência e a exposição foi avaliada a partir de um consumo pontual e não habitual. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; HSCL-10: Hopkins Symptom Checklist.

Continuação Quadro 3

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	DESFECHO; INSTRUMENTO	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Peacock et al, 2011 Inglaterra	Coorte (ASPAC)	7727 Crianças 8 anos	Déficit de atenção e hiperatividade SDQ	Padrões alimentares (ACP) “Junkfood” (alta contribuição de gordura e açúcar) aos 7 anos	Não houve associação.	Não descreveu as perdas de acompanhamento.
Azadbakht e Esmailzadeh, 2012 Irã	Transversal	375 escolares Crianças 8 anos	TDAH DSM-IV	Padrões alimentares (análise fatorial) Padrões: Saudável Ocidental <i>Fast-food</i> <i>Sweet</i>	Os padrões fast-food e o sweet estiveram associados com um alto risco para TDAH.	Não apresentou cálculo de tamanho de amostra. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.
Van-Engmond et al, 2012, Alemanha	Transversal	11676 crianças de 11 anos	Déficit de atenção e hiperatividade SDQ	QFA Índice de qualidade da dieta	O escore de sintomas de TDAH esteve negativamente associado ao índice de qualidade da dieta.	Não apresentou cálculo de tamanho de amostra. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; HSCL-10: Hopkins Symptom Checklist.

Continuação Quadro 3

AUTOR, ANO, PAÍS	DELINÉAMENTO	POPULAÇÃO, IDADE	DESFECHO; INSTRUMENTO	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS RESULTADOS	LIMITAÇOES
Kohlboeck et al, 2012, Alemanha	Transversal (dados de uma coorte)	3361 crianças de 11 anos	Déficit de atenção e hiperatividade SDQ	QFA Índice de qualidade da dieta	Não houve associação.	Avaliou dados de uma coorte, mas não descreveu as perdas de acompanhamento. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente.
Park et al, 2012, Coréia	Transversal	986 crianças de 8 a 11 anos	TDAH DISC-IV	Padrões alimentares estabelecidos de forma a priori	O grupo que consumia frequentemente o padrão alimentar <i>sweetened dessert</i> , teve um risco de provável presença de TDAH de 1.76 (IC: 1.05, 2.93) comparados aqueles que consumiam raramente.	Não apresentou cálculo de tamanho de amostra. Possibilidade da causalidade-reversa estar presente

CPRS: Children's Psychiatric Rating Scale; CPT: Continuous Performance Test; CID10: Classificação Internacional das Doenças; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; CBCL: Child Behavior Checklist; SDQ: Strengthsand Difficulties Questionnaire; HSCL-10:Hopkins Symptom Checklist.

3. MODELO TEÓRICO

O TDAH é o mais prevalente transtorno neuropsiquiátrico em todo o mundo, afetando entre 5% e 10% das crianças em idade escolar e persistindo até a adolescência e a idade adulta, em torno de 30% a 50% destes indivíduos (2, 112). O distúrbio é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade e, para o diagnóstico, deve ter início antes dos 12 anos (DSM-V). Pode estar associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida da criança, podendo levar a significativas dificuldades acadêmicas, sociais, profissionais e interpessoais em casos de persistência na vida adulta (3).

A fisiopatologia do TDAH é complexa e parcialmente compreendida, sem que haja uma causa específica, sugerindo etiologia multifatorial, com uma combinação complexa de ambiente, fatores genéticos e biológicos (2). Na tentativa de elucidar os fenômenos que estariam envolvidos na etiologia do TDAH, elencaram-se, em uma perspectiva de ciclo vital, alguns fatores que poderiam explicar a gênese do transtorno.

Em um nível mais distal, mas com importante influência, estariam os *fatores genéticos / saúde mental dos pais*. A genética seria um dos mais importantes determinantes, contribuindo em 75% para o desenvolvimento da patologia (4). Um estudo mostrou que 25% dos parentes de primeiro grau de crianças com TDAH também apresentavam o transtorno. Estudos com gêmeos são ainda mais consistentes em mostrar o papel da hereditariedade na expressão do TDAH (3). Junto à genética, a saúde mental dos pais é um forte preditor da saúde mental dos filhos (5). A relação entre saúde mental dos pais e filhos pode ocorrer por diferentes vias, como herança genética, uso de substâncias, stress e depressão na gestação, formas de cuidado da criança, além do ambiente familiar.

Outro determinante distal para TDAH seria a *condição socioeconômica dos pais* sendo esse um importante participante desta cadeia causal, por estar determinando desde as

exposições mais precoces (ambiente intrauterino) até as mais proximais, como a condição socioeconômica durante a infância. As crianças pertencentes a famílias com condições socioeconômicas menos favorecidas estariam mais vulneráveis a eventos estressores e a exposições de risco. Fleitlich e Goodman (2001) conduziram uma investigação epidemiológica de saúde mental na infância no sudeste do Brasil e verificaram que a pobreza esteve fortemente associada a uma maior probabilidade de doença mental em crianças de 7 a 14 anos de idade (10).

O *ambiente intra-uterino* participa do modelo como um elo intermediário para TDAH, sendo um dos mais importantes determinantes, uma vez que o período intra-uterino é um dos períodos críticos do desenvolvimento, quando podem ocorrer alterações fisiológicas, metabólicas e hormonais, que podem afetar de forma permanente o desenvolvimento da criança, permanecendo pela vida toda. Um exemplo de exposição de risco durante a gestação é o uso de substâncias tóxicas. O feto, exposto a uma variedade de toxinas ambientais presentes nessas substâncias, teria seu desenvolvimento, de forma geral, comprometido, inclusive o neurológico. Muitos estudos têm investigado associação de exposições intrauterinas e saúde mental da criança (14, 19, 27-29). Em 2007, foi realizada uma revisão sistemática sobre as consequências da exposição tóxica no período pré-natal, sendo avaliadas as exposições ao chumbo, mercúrio, cocaína, álcool, maconha, cigarros, antidepressivos, radiação, esteróides, anfetaminas e cafeína. Embora não tenha encontrado associação com a cafeína, a revisão sistemática identificou alguns resultados consistentes, que corroboram com a importância das exposições intra-uterinas de substâncias tóxicas sobre a saúde mental da criança. O chumbo mostrou ter efeito negativo no desenvolvimento cerebral, enquanto que, a maconha e o álcool estiveram associados ao déficit de atenção (32).

Estudos sobre os efeitos da cafeína na saúde mental têm recebido menos atenção. Sabe-se que não existe barreira placentária para a cafeína, que atravessa livremente a placenta sem

que seja metabolizada pelo feto, uma vez que, durante o período fetal, há falta de enzimas necessárias para a dimetilação da cafeína. Esse acúmulo da substância no organismo do feto pode ser prejudicial ao pleno desenvolvimento, pois a cafeína pode provocar alterações metabólicas, resultando em hipóxia fetal. Existem poucos estudos que avaliam o efeito do consumo de cafeína durante a gestação no neurodesenvolvimento da criança e os achados são controversos (8, 26-29).

Estudos indicam que exposições relacionadas ao momento do parto, como ***sofrimento fetal, peso ao nascer e prematuridade***, estariam associadas ao TDAH (18). A falta de oxigenação decorrente do sofrimento fetal levaria a uma adaptação neurológica momentânea, que tenderia a permanecer, resultando em problemas neurobiológicos. A prematuridade também tem sido apontada como um fator de risco para TDAH. Estudos indicam que essa associação se deve ao grau de imaturidade do recém-nascido. Um estudo realizado na Suécia acompanhou indivíduos desde o nascimento até a ocorrência do desfecho e verificou que ocorreu um aumento gradual na medida de efeito para o TDAH em relação ao aumento do grau de imaturidade no momento do nascimento, em comparação com crianças nascidas com idade gestacional de 39-41 semanas (18). Aarnoudse-Moens et al realizaram uma meta-análise dos estudos publicados entre 1998 e 2008, em que analisaram desfechos neurocomportamentais em crianças nascidas muito prematuras ou com muito baixo peso (peso ao nascimento menor de 1500 g). Entre os problemas de comportamento avaliados (TDAH, problemas de internalização e problemas de externalização), os problemas de atenção foram os mais frequentes em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (113).

Crianças pequenas para idade gestacional (PIG) teriam um maior risco para TDAH. Quando a oferta de nutrientes não é suficiente para o desenvolvimento fetal, ocorre uma mobilização de energia para os órgãos que exercem funções primordiais, como o cérebro e coração, além de outras alterações, resultando em uma diferenciação fisiológica, metabólica e

hormonal. Essa diferenciação pode estar explicando o fato de crianças PIG estarem mais sujeitas a problemas de saúde, inclusive os de ordem mental, pois estudos recentes mostram que estas crianças têm uma diminuição nos neurotransmissores (114, 115). Outros estudos reportam problemas neuropsiquiátricos, cognitivos, emocionais e de conduta associados ao baixo peso ao nascer (116, 117).

O sexo é o principal preditor para o transtorno. Estudos mostram que a discrepância na relação masculino/feminino pode chegar a 10/1 em estudos clínicos e 3/1 em estudos populacionais (7). Pesquisadores defendem uma sub-identificação nas meninas com TDAH, devido a diferenças comportamentais. Gaub e Carlson, em uma meta-análise sobre gênero e TDAH, atribuíram essa discrepância na prevalência a diferenças na expressão fenotípica, que fariam com que mais meninos do que meninas fossem diagnosticados (11). Para tal avaliação, seriam necessários estudos específicos sobre o efeito do gênero no comportamento. No entanto, existe uma escassez na literatura a respeito deste tema. Estas limitações impedem o pleno entendimento do efeito do gênero no TDAH.

Seguindo no modelo teórico de causalidade, são apresentados os determinantes proximais: *condições socioeconômicas atuais, características comportamentais e características familiares*. Os estudos que comparam a prevalência de TDAH entre os indicadores socioeconômicos apresentam, consistentemente, uma maior prevalência do transtorno entre os de menor posição socioeconômica (5, 9, 68). O ambiente familiar seria outro determinante proximal neste modelo teórico, porém existem poucos estudos de base populacional que investigaram a relação ambiente familiar e saúde mental(118-120). Embora os fatores familiares não sejam apontados como causa do transtorno, pesquisas indicam a importância do contexto familiar na saúde mental dos filhos (69-73). A falta de estrutura familiar pode constituir um fator de risco, interagindo com a predisposição ao transtorno e modificando o curso da doença (69).

Algumas características comportamentais também podem estar associadas ao TDAH, como *dieta, atividade física, estado nutricional, horas de sono e Cociente Intelectual (QI)*.

Estudos indicam que a dieta pode exercer efeito sobre o comportamento da criança. As crianças que consomem uma dieta não saudável (rica em gordura, açúcares, alimentos artificiais, industrializados e ultra-processados) possuem também uma dieta pobre em vitaminas e minerais. Esse comportamento alimentar inadequado pode exercer efeitos negativos no funcionamento neurobiológico. Um ECR encontrou associação entre o consumo de alimentos artificiais contendo corantes e conservantes e hiperatividade aos 3 anos(42). Peacock (2011), utilizando dados da coorte de ALSPAC, encontrou associação entre o consumo de um padrão alimentar não saudável e problemas de comportamento (alto escore no SDQ), porém após ajuste para confundidores essa associação desapareceu (59). Outro estudo longitudinal verificou que o consumo do padrão alimentar “ocidental” (rico em alimentos ultraprocessados, açucarados e gordurosos) esteve positivamente associado ao TDAH, enquanto que o consumo do padrão alimentar “saudável” (rico em frutas e verduras) esteve negativamente associado ao TDAH (92). Corroborando com este achado, Azadbakht et al, encontraram associação direta entre consumo do padrão “fastfood” (ultra-processado, gordura saturada e açúcar) e TDAH (41).

O açúcar tem sido apontado como um potencial fator de risco para TDAH. Alguns mecanismos neuroendócrinos decorrentes da ingestão excessiva de açúcar explicariam este efeito sobre o comportamento. Uma meta-análise com 16 estudos, publicada em 1995, concluiu que o açúcar não exerce efeito sobre o comportamento das crianças (67). No entanto, estudos recentes sugerem associação positiva com a hiperatividade (45, 48).

Estudos indicam uma relação entre atividade física e TDAH. A maioria são estudos que investigam o efeito da atividade física em crianças com TDAH (121-124). Os resultados sugerem um efeito positivo da atividade física sobre o TDAH. Porém, esses estudos tratam a

exposição como um fator prognóstico. Um estudo de coorte avaliou a relação entre atividade física e TDAH, e encontrou uma associação inversa (125).

Um número crescente de estudos avalia a associação entre TDAH e obesidade. Estudos clínicos mostram uma maior prevalência de TDAH entre as crianças obesas (126, 127). Da mesma forma, outros evidenciam uma maior prevalência de obesidade entre os pacientes com TDAH (128, 129). Estudos populacionais concordam com estes achados (130-133). Um estudo longitudinal avaliou a associação entre trajetória da obesidade com transtornos psiquiátricos. As crianças de 9 a 16 anos, participantes do estudo, foram anualmente avaliadas, por um período de 8 anos. Para avaliar a trajetória de obesidade foram construídas quatro categorias, sendo obeso crônico, obeso na infância, obeso na adolescência e não obeso. Verificou-se que a obesidade crônica esteve associada aos transtornos psiquiátricos (134).

O sono tem sido referido como um importante regulador do sistema nervoso central (135). O sono insuficiente é responsável por problemas regulatórios como déficit de crescimento, mau funcionamento neurocomportamental, mau desempenho escolar, entre outros (135). Irregularidades na duração ou qualidade do sono podem comprometer a atenção, o processamento de informações e, por consequência, a aprendizagem (136, 137). Pesquisadores têm investigado o efeito da duração e qualidade do sono sobre a atenção/hiperatividade. Estudos mostram que os problemas relacionados ao sono estão associados com o comportamento desatento e hiperativo (135-138).

O QI parece estar associado ao TDAH, crianças com TDAH apresentam um desempenho cognitivo inferior que as crianças sem o transtorno (139, 140). Este achado foi confirmado por uma meta-análise conduzida em 2007, que avaliou TDAH e co-morbidades associadas (141). Um estudo com Gêmeos mostrou que a co-ocorrência de TDAH e QI mais baixo tem origens genéticas, pois encontrou em 86% da amostra a co-ocorrência de TDAH e

QI baixo (<1DP), concluindo que, alguns genes envolvidos na etiologia do TDAH também poderia contribuir para a variação no QI, ou vice- versa (142).

Com base no exposto até aqui, conclui-se que a fisiopatologia do TDAH é complexa e parcialmente compreendida, sendo causada por uma combinação de ambiente, fatores genéticos e biológicos, como esquematizado na Figura 3.

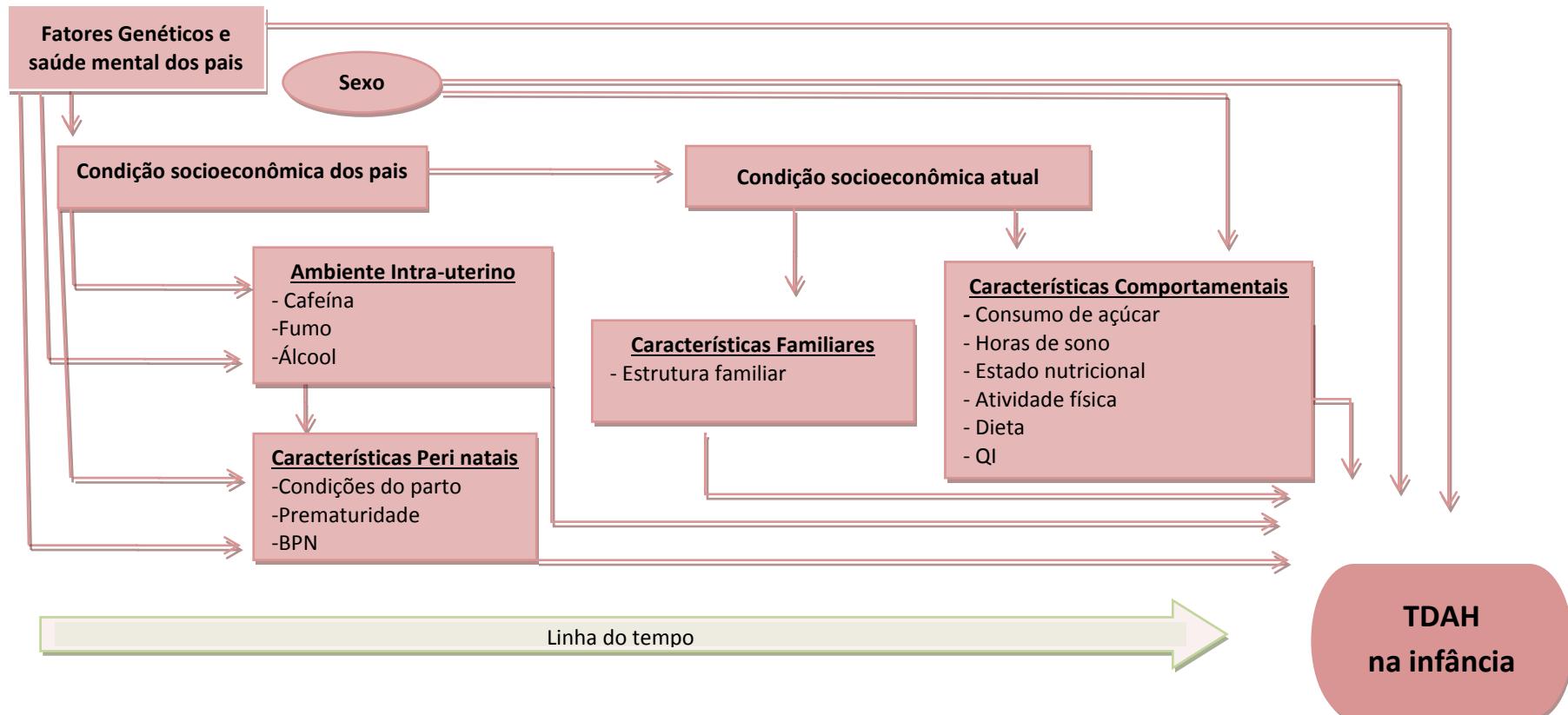


Figura 3. Modelo hierarquizado da determinação do TDAH.

4. JUSTIFICATIVA

Os transtornos mentais frequentemente têm início na infância e adolescência e apresentam uma persistência considerável ao longo do tempo (2). Eles são responsáveis por prejuízos significativos em diversas áreas da vida dos indivíduos, tendendo a se agravar ao passar do tempo (143). É estimado que 10 a 20% das crianças e adolescentes apresentam pelo menos um transtorno mental em todo mundo (144).

O TDAH é um dos transtornos mentais mais prevalentes entre as crianças (145), sendo a principal causa pela procura por atendimento nos serviços de saúde mental para crianças e adolescentes (3). É responsável por uma série de prejuízos, estando associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida da criança, podendo levar a significativas dificuldades acadêmicas, familiares e sociais e, em casos de persistência na vida adulta, a problemas profissionais e interpessoais (3). O TDAH é entendido como um transtorno crônico, que frequentemente persiste até a vida adulta, provocando prejuízos cumulativos(3).

Alguns fatores de risco para TDAH já estão estabelecidos pela literatura, como sexo masculino, condições socioeconômicas, problemas de saúde mental da mãe e tabagismo durante a gestação. Outras exposições de risco, com resultados inconsistentes, vêm sendo investigadas. Entre elas, o consumo de cafeína durante a gestação (8, 26-29), o consumo de açúcar pela criança (41, 45, 48, 52, 59) e o consumo de um padrão alimentar não saudável (41,52, 58, 59).

A coorte de nascimentos de Pelotas de 2004 dispõe de informação detalhada sobre o consumo de cafeína nos três trimestres de gestação a partir do café e do chimarrão, as principais fontes já identificadas em estudos anteriores na cidade (36, 146). O consumo de açúcar foi detalhadamente coletado entre as crianças da coorte no acompanhamento dos seis

anos de idade. Além disso, o desfecho foi avaliado através de um instrumento que permite fazer diagnóstico psiquiátrico, incluindo o de TDAH, o qual foi validado e adaptado para a população brasileira (147). Assim, esta coorte oferece oportunidade única para investigar o efeito destas exposições sobre a ocorrência de TDAH.

Diante da inconsistência nos achados e da escassez de estudos que avaliem a associação entre as exposições de interesse (consumo de cafeína durante a gestação, consumo de açúcar e padrão alimentar da criança) e o TDAH, utilizando delineamento apropriado, instrumentos para a aferição da dieta adequados e, principalmente, instrumentos de diagnóstico psiquiátricos para a avaliação do desfecho, outros estudos tornam-se necessários. O presente trabalho poderá contribuir para o entendimento do efeito do consumo materno de cafeína durante a gestação e de açúcar e dieta rica em doces e guloseimas pela criança sobre o TDAH.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos Gerais

1. Avaliar o efeito do consumo de cafeína durante a gestação sobre a ocorrência de TDAH aos seis anos.
2. Avaliar a relação entre o consumo de açúcar pelas crianças e o TDAH aos seis anos.
3. Avaliar a relação entre o consumo de um padrão alimentar rico em doces e guloseimas pelas crianças e o TDAH aos seis anos.

5.2 Objetivos Específicos

1. Medir a prevalência de TDAH nas crianças pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 2004, aos seis anos de idade.
2. Avaliar o consumo de cafeína na gestação.
3. Investigar a associação entre o consumo materno de cafeína na gestação e a prevalência de TDAH aos seis anos, controlando para fatores de confusão.
4. Descrever o consumo de açúcar pelas crianças aos seis anos.
5. Descrever o consumo de um padrão alimentar rico em doces e guloseimas aos seis anos de idade.
6. Investigar a associação entre o consumo de açúcar aos seis anos de idade e a prevalência de TDAH, controlando para fatores de confusão.
7. Investigar a associação entre o padrão alimentar rico em doces e guloseimas aos seis anos de idade e a prevalência de TDAH, controlando para fatores de confusão.

6. HIPÓTESES

1. A prevalência de TDAH aos seis anos de idade entre as crianças da coorte de nascimentos de Pelotas 2004 será de aproximadamente 3,4%.
2. Mais de 80% das mães serão consumidoras diárias de cafeína na gestação, sendo que 20% consumirão mais de 300 mg/dia ao longo da gestação.
3. Quanto maior o consumo de cafeína durante a gestação, maior será a prevalência de TDAH aos seis anos de idade.
4. Pelo menos 50% das crianças serão consumidoras diárias de açúcar.
5. Aproximadamente 20% das crianças apresentam alto consumo de um padrão alimentar rico em doces e guloseimas aos seis anos de idade.
6. Quanto maior o consumo atual de açúcar pela criança, maior será a prevalência de TDAH aos seis anos de idade.
7. Quanto maior o consumo atual de um padrão alimentar rico em doces e guloseimas pela criança, maior será a prevalência de TDAH aos seis anos de idade.

7. MÉTODOS

7.1 Delineamento

Este projeto de pesquisa se insere num estudo mais amplo denominado Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. Em 2004, as crianças nascidas na zona urbana do município de Pelotas e no Jardim América, bairro pertencente ao município do Capão do Leão, foram identificadas nos hospitais e suas mães convidadas a fazer parte do estudo desenvolvido pelo Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) e pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Os objetivos iniciais do estudo foram:

- Avaliar as condições pré e perinatais de todos os nascidos em Pelotas no ano de 2004, com ênfase especial na idade gestacional, peso ao nascer, tipo de parto e atenção ao parto e ao recém-nascido;
- Avaliar acesso, utilização e financiamento da atenção à saúde;
- Estudar desigualdades das características de saúde em relação a grupos sociais e étnicos;
- Estudar características e desfechos do início da vida, como crescimento, amamentação, desenvolvimento, infecções e acidentes.

A Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004 foi composta pelas crianças nascidas nos cinco hospitais da cidade (com cobertura de 99% de todos os partos da cidade) e que residissem na zona urbana. Após o parto, as mães foram entrevistadas sobre características socioeconômicas, demográficas e reprodutivas, além de utilização dos serviços de saúde, atenção pré-natal e complicações da gravidez, por entrevistadores treinados e com o uso de questionários padronizados. Maiores detalhes metodológicos do estudo podem ser encontrados em outras publicações (148, 149).

Posteriormente, os participantes da Coorte de 2004 foram visitados em suas residências aos 3, 12, 24 e 48 meses (Tabela 1). Nas visitas as mães foram entrevistadas sobre o crescimento, desenvolvimento, tipo de alimentação e morbidade das crianças, além de responderem perguntas sobre a própria saúde. Também eram realizadas medições antropométricas nas mães e nas crianças.

Tabela 3. Descrição do número de indivíduos acompanhados e perdidos em cada um dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Acompanhamentos	Entrevistados	Óbitos	Perdas e recusas (%)	% Acompanhamento
Perinatal	4231	*	32 (0,8)	99,2
3 meses	3985	66	180 (4,3)	95,7
1 ano	3907	82	242 (5,7)	94,3
2 anos	3869	88	274 (6,5)	93,5
4 anos	3799	94	338 (8,0)	92,0
6 anos	3721	95	415 (9,8)	90,2

Dessa forma, o presente estudo epidemiológico terá um delineamento longitudinal, caracterizado pelo acompanhamento dos indivíduos ao longo do tempo, o que permite estudar a incidência do desfecho assim como a relação temporal entre exposições e desfecho. Estes estudos apresentam algumas limitações, entre as principais estão: as perdas de seguimento, a necessidade de um longo período de acompanhamento e o custo elevado.

7.2 População em estudo

Crianças que nasceram nos hospitais localizados na cidade de Pelotas (RS), entre os dias 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2004, cujas mães residiam na área urbana de Pelotas e no Jardim América (Capão do Leão). A população da coorte original foi constituída de 4231 recém-nascidos, correspondendo a 99,2% dos nascimentos no ano de 2004.

7.3 Critérios de inclusão

Crianças que nasceram nos hospitais da cidade de Pelotas, no ano de 2004, filhos de mães residentes na zona urbana de Pelotas e no Jardim América (Capão do Leão).

7.4 Critérios de exclusão

No presente estudo serão excluídos os gêmeos e as crianças com retardo mental conforme identificado aos seis anos de idade, pelo instrumento *Weschler Intelligence Scale for Children – 3^a edition* (WISC-III).

7.5 Definição da variável dependente

O desfecho principal do estudo será Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade aos seis anos de idade, avaliado por meio do DAWBA. O DAWBA é um instrumento utilizado para diagnósticos psiquiátricos segundo as classificações diagnósticas do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4^a edição (DSM-IV) e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), em crianças e adolescentes de 5 a 17 anos de idade. O instrumento permite fazer o diagnóstico de Transtorno de Ansiedade de Separação, Fobia Específica, Fobia Social, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno do Estresse Pós-Traumático, Transtorno do Pânico e Agorafobia, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno de Oposição e Desafio,

Transtorno de Conduta, Transtornos Alimentares (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Transtorno de compulsão alimentar), Transtorno de Tiques (Síndrome de Tourette, Tiques motores e Tiques vocais) e permite suspeitar de Transtorno Invasivo do desenvolvimento e Transtorno Afetivo Bipolar. O DAWBA é subdividido em 16 secções, onde cada uma delas permite fazer o diagnóstico para cada um dos transtornos, sendo que a secção que contempla questões sobre atenção e hiperatividade é a secção J (Anexo 1). Embora o DAWBA tenha sido elaborado com o intuito de ser aplicado por pessoas leigas (não profissionais da área da saúde mental) aos pais ou responsáveis das crianças e adolescentes, aos professores e aos próprios adolescentes com 11 anos ou mais, no presente estudo o teste foi aplicado por psicólogas. É composto por um conjunto de entrevistas, questionários e técnicas de avaliação e está dividido em duas partes, uma com estrutura fechada e outra aberta. As questões abertas devem ser preenchidas quando se verifica muitos sintomas ou algum critério de gravidade maior do transtorno que está sendo investigado.

Antes da aplicação do instrumento, os participantes respondem o Questionário de Capacidades e Dificuldades “*Strengthsand Difficulties Questionnaire*” (SDQ). A pontuação do SDQ serve como critério para aplicação das diversas seções do DAWBA (Anexo 2).

Existem duas versões do DAWBA, uma online (mais atual) e outra impressa. A versão anterior era gratuita e estava disponível na página do DAWBA na internet (WWW.dawba.com). A versão atual online depende de pagamento para disponibilização de números de identidade e senhas individuais para cada família de criança a ser entrevistada, as quais permitem o uso do programa do DAWBA, digitação e análise das entrevistas, gerando os respectivos potenciais diagnósticos segundo o DSM-IV e o CID-10. A análise final dos dados deve ser feita por um clínico psiquiatra experiente, que decidirá se realmente trata-se de uma criança com o diagnóstico (ou se é somente um falso-positivo gerado pelo instrumento)

ou se trata-se de um de falso-negativo, que o instrumento não foi capaz de diagnosticar. Para fazer os diferentes diagnósticos psiquiátricos a partir das avaliações do DAWBA, o clínico deve julgar a presença ou não de sintomas e o prejuízo (impacto) causado por eles, com base nos critérios diagnósticos do CID-10 e do DSM-IV. Os diagnósticos do DAWBA são fornecidos de forma dicotômica “sim” ou “não” respeitando-se estritamente os critérios diagnósticos definidos pelas classificações diagnósticas CID-10 e DSM-IV.

O questionário foi traduzido e validado no Brasil por Bacy Fleitlich-Bilyk (147). O DAWBA foi traduzido para o Português e depois independentemente retro-traduzido para checar fidelidade.

7.6 Definição das exposições de interesse

O estudo avaliará duas exposições principais:

- O consumo materno de cafeína durante a gestação;
- O consumo de açúcar pela criança;
- O consumo de um padrão alimentar rico em doces e guloseimas.

O consumo materno de cafeína durante a gestação foi detalhadamente investigado no acompanhamento do perinatal (Anexo 3). O consumo de açúcar pela criança foi avaliado no acompanhamento dos seis anos através de QFA (Anexo 4).

As mães que tiverem consumidos ≥ 300 mg/dia de cafeína durante a gestação serão consideradas como grupo exposto. Para o consumo de açúcar serão consideradas consumidoras pesadas aquelas crianças que, de acordo com o QFA estiverem no tercil (ou quartil) de mais alto consumo diário.

7.7 Variáveis de confusão

Serão utilizadas variáveis independentes, que constituem potenciais fatores de confusão das associações entre o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH aos seis anos e entre o consumo de açúcar pela criança e TDAH aos seis anos. Os quadros, a seguir, descrevem as principais variáveis que serão utilizadas nesse projeto:

Quadro 4. Potencias variáveis de confusão na associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH organizadas de acordo com o nível hierarquizado de determinação do TDAH.

DEFINIÇÃO	TIPO	ACOMPANHAMENTO
<i>1º Nível</i>		
Escolaridade materna	Categórica	Perinatal
Escolaridade paterna	Categórica	Perinatal
Condição socioeconômica	Categórica	Perinatal
Renda familiar	Numérica	Perinatal
Situação marital	Categórica	Perinatal
<i>2º Nível</i>		
Fumo materno na gravidez	Categórica	Perinatal
Sintomas de humor (maternos)	Categórica	Perinatal
Fumo paterno	Categórica	Perinatal
Consumo de álcool materno na gravidez	Categórica	Perinatal
Uso de drogas pela mãe na gravidez	Categórica	Perinatal
Acompanhamento pré-natal	Categórica	Perinatal
Número de consultas pré-natais	Numérica	Perinatal
IMC pré-gestacional	Numérica	Perinatal

DEFINIÇÃO	TIPO	ACOMPANHAMENTO
2º Nível		
Tipo de parto	Categórica	Perinatal
Sexo	Categórica	Perinatal
Peso de nascimento	Numérica	Perinatal
Idade gestacional	Numérica	Perinatal

Quadro 5. Potencias variáveis de confusão na associação entre consumo de açúcar e padrão rico em doces e guloseimas pela criança e TDAH, organizadas de acordo com o nível hierarquizado de determinação do TDAH.

DEFINIÇÃO	TIPO	ACOMPANHAMENTO
1º Nível		
Escolaridade materna	Categórica	Perinatal
Escolaridade paterna	Categórica	Perinatal
Situação marital	Categórica	Perinatal
Condição socioeconômica no nascimento	Categórica	Perinatal
Renda familiar	Numérica	Perinatal
IMC pré-gestacional	Numérica	Perinatal
2º Nível		
Fumo materno durante a gravidez	Categórica	Perinal
Fumo paterno	Categórica	Perinal
Sintomas do humor na gestação e depressão materna pós-parto	Categórica	Perinatal, 12, 24, 48 e 72 meses
Consumo materno de álcool na gravidez	Categórica	Perinatal

DEFINIÇÃO	TIPO	ACOMPANHAMENTO
2º Nível		
Uso de drogas pela mãe na gravidez	Categórica	Perinatal
Consumo materno de cafeína na gravidez	Numérica	Perinatal
Sexo	Categórica	Perinatal
Peso de nascimento	Numérica	Perinatal
Idade gestacional	Numérica	Perinatal
3º Nível		
Número de irmãos	Numérica	Perinatal
Violência contra criança	Categórica	72 meses
Quociente Intelectual	Numérica	72 meses
Ordem de nascimento	Numérica	72 meses
IMC atual da criança	Numérica	72 meses
Número médio de horas de sono/dia da criança	Numérica	72 meses
Atividade física da criança	Categórica	72 meses

7.8 Instrumentos e coleta de dados

No acompanhamento de 2010, foram aplicados os instrumentos DAWBA, SDQ, Teste de Wechsler (WISC III), Parent-Child Conflict Tactics Scales (CTSPC) para avaliação da saúde mental, avaliação cognitiva e situação de violência infantil. Os testes foram aplicados por psicólogas devidamente treinadas. Além dos instrumentos de saúde mental também foram aplicados um questionário geral, um Questionário de Frequência Alimentar (QFA), um instrumentos para avaliar qualidade de vida - World Health Organizationof Life (WHOQOL-

BREF) e outro que avalia depressão nas mães - o Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).

Alguns exames foram realizados, entre eles: a espirometria, aferição da pressão arterial, acelerometria, 3D photonic scanner, BodPod® (pletismografia por deslocamento de ar), DXA (*dual X-rayabsorptiometry*), coleta de sangue, medidas antropométricas e de pregas cutâneas e coleta de saliva para análise de DNA. Neste estudo serão utilizados os seguintes instrumentos: DAWBA, QFA, WISC, CTSPC, o questionário geral e o EPDS.

No endereço eletrônico http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/coorte_2004/questionarios.php o relatório do trabalho de campo do acompanhamento de 2010 e os questionários aplicados em todos os acompanhamentos.

7.9 Estimativa do poder do estudo

As próximas subsecções apresentam o cálculo do poder do estudo. Se os parâmetros empregados nos atuais cálculos de tamanho de amostra mostrarem-se irreais, uma vez que a prevalência esperada do desfecho é baixa (3,4% entre os meninos e 1,8% entre as meninas), serão realizadas análises tomando como desfecho os resultados positivos para TDAH do questionário de rastreamento (SDQ), que precede a aplicação do DAWBA. Com isto, o estudo estará estimando o número de crianças em risco de TDAH, invés de o número com o diagnóstico de TDAH.

A prevalência estimada de crianças em risco de TDAH é de 12 (59) (15% entre os meninos e 9% entre as meninas). Com isto, mantidos os demais parâmetros empregados nos cálculos abaixo, o poder do estudo será de 80% para razões de prevalências inferiores às necessárias para o cálculo empregando o DAWBA.

7.9.1 Caféina e TDAH, com prevalência do desfecho estimada pelo DAWBA.

Para o cálculo do poder em detectar associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH, foram fixados os seguintes parâmetros, considerando o total da amostra: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 2,6% (145). O cálculo de poder para as crianças de sexo masculino considerou os seguintes parâmetros: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína de 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 3,4% (145). E para o sexo feminino: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 1,8% (145).

A Tabela 4 apresenta os resultados com diferentes simulações de prevalência de TDAH entre as crianças expostas ao alto consumo materno de cafeína para o total e por sexo. Para se trabalhar com um poder de 80% ou mais, será necessário que a prevalência de TDAH seja de 5,5% ou mais entre filhos de mães consumidoras pesadas de cafeína. Entre os meninos esta prevalência deverá ser de 7,5% e entre as meninas de 5%.

Tabela 4. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder em detectar associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH (DAWBA).

Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de cafeína %	Alfa
Total				
3,0	6,7	2,6	20	0,05
3,5	20,5	2,6	20	0,05
4,0	40,8	2,6	20	0,05
4,5	61,9	2,6	20	0,05
5,0	78,6	2,6	20	0,05
5,5	89,3	2,6	20	0,05

Continuação Tabela 4

Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de cafeína %	Alfa
Meninos				
4,0	6,2	3,4	20	0,05
4,5	13,7	3,4	20	0,05
5,0	24,4	3,4	20	0,05
5,5	37,3	3,4	20	0,05
6,0	50,8	3,4	20	0,05
6,5	63,3	3,4	20	0,05
7,0	73,9	3,4	20	0,05
7,5	82,3	3,4	20	0,05
Meninas				
2,0	2,9	1,8	20	0,05
2,5	10,6	1,8	20	0,05
3,0	23,9	1,8	20	0,05
3,5	40,3	1,8	20	0,05
4,0	56,6	1,8	20	0,05
4,5	70,4	1,8	20	0,05
5,0	80,9	1,8	20	0,05

7.9.2 Açúcar e TDAH, com prevalência do desfecho estimada pelo DAWBA

O cálculo do poder em detectar associação entre consumo de açúcar pela criança e TDAH, foi realizado utilizando os seguintes parâmetros: alfa de 0,05; prevalência de consumo diário de açúcar de 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 2,6% (145), para o total da amostra. Foi calculado o poder para cada grupo de acordo com o sexo. Para os meninos, os parâmetros utilizados foram: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo açúcar 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 3,4% (145). Para as meninas: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo açúcar 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 1,8% (145). A Tabela 5 apresenta os resultados com diferentes simulações de prevalência de TDAH entre o total de crianças expostas e entre meninos e meninas, separadamente. Para se trabalhar com um poder de 80% ou mais, será necessário que a prevalência de TDAH seja

de 5,0% ou mais entre as crianças com alto consumo de açúcar. Considerando somente os meninos esta prevalência será de 7,0% e ao avaliar somente as meninas é necessária uma prevalência de 4,5%.

Tabela 5. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poder em detectar associação entre consumo de açúcar pela criança e TDAH (DAWBA).

	Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de açúcar %	Alfa
Total					
	3,0	8,0	2,6	50	0,05
	3,5	26,3	2,6	50	0,05
	4,0	53,4	2,6	50	0,05
	4,5	77,5	2,6	50	0,05
	5,0	91,7	2,6	50	0,05
Meninos					
	4,0	7,3	3,4	50	0,05
	4,5	16,9	3,4	50	0,05
	5,0	31,2	3,4	50	0,05
	5,5	48,2	3,4	50	0,05
	6,0	64,8	3,4	50	0,05
	6,5	78,4	3,4	50	0,05
	7,0	88,0	3,4	50	0,05
Meninas					
	2,0	2,9	1,8	50	0,05
	2,5	10,6	1,8	50	0,05
	3,0	23,9	1,8	50	0,05
	3,5	40,3	1,8	50	0,05
	4,0	56,6	1,8	50	0,05
	4,5	70,4	1,8	50	0,05
	5,0	80,9	1,8	50	0,05

7.9.3 Caféina e TDAH, com a prevalência do desfecho estimada pelo SDQ.

Para o cálculo do poder em detectar associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH, foram fixados os seguintes parâmetros, considerando o total da amostra: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 12% (59). O cálculo de poder para as crianças de sexo masculino considerou os seguintes parâmetros: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína de 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 15%. E para o sexo feminino: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo de cafeína 20% (36); e prevalência do desfecho entre não expostos de 9%.

A Tabela 4 apresenta os resultados com diferentes simulações de prevalência de TDAH entre as crianças expostas ao alto consumo materno de cafeína para o total e por sexo. Para se trabalhar com um poder de 80% ou mais, será necessário que a prevalência de TDAH seja de 16,5% ou mais entre filhos de mães consumidoras pesadas de cafeína. Entre os meninos esta prevalência deverá ser de 20% e entre as meninas de 13,5%.

Tabela 6. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poderem detectar associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH (SDQ).

Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de cafeína %	Alfa %
Total				0,05
13,0	9,1	12	20	0,05
13,5	15,9	12	20	0,05
14,0	25,1	12	20	0,05
14,5	36,1	12	20	0,05
15,0	48,2	12	20	0,05
15,5	60,2	12	20	0,05
16,0	71,0	12	20	0,05
16,5	80,1	12	20	0,05

Continuação Tabela 6

Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de cafeína %	Alfa %
Meninos				
16,0	8,2	15	20	0,05
16,5	13,9	15	20	0,05
17,0	21,6	15	20	0,05
17,5	31,2	15	20	0,05
18,0	42,0	15	20	0,05
18,5	53,2	15	20	0,05
19,0	64,1	15	20	0,05
19,5	73,7	15	20	0,05
20,0	81,7	15	20	0,05
Meninas				
10,0	10,7	9	20	0,05
10,5	19,2	9	20	0,05
11,0	30,5	9	20	0,05
11,5	43,7	9	20	0,05
12,0	57,1	9	20	0,05
12,5	69,5	9	20	0,05
13,0	79,6	9	20	0,05
13,5	87,3	9	20	0,05

7.9.4 Açúcar e TDAH, com a prevalência do desfecho estimada pelo SDQ.

O cálculo do poder em detectar associação entre consumo de açúcar pela criança e TDAH, foi realizado utilizando os seguintes parâmetros: alfa de 0,05; prevalência de consumo diário de açúcar de 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 12% (59), para o total da amostra. Foi calculado o poder para cada grupo de acordo com o sexo. Para os meninos, os parâmetros utilizados foram: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo açúcar 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 15%. Para as meninas: alfa de 0,05; prevalência de alto consumo açúcar 50%; e prevalência do desfecho entre não expostos de 9%. A Tabela 5 apresenta os resultados com diferentes simulações de prevalência de TDAH entre o total de crianças expostas e entre meninos e meninas, separadamente. Para se trabalhar

com um poder de 80% ou mais, será necessário que a prevalência de TDAH seja de 16% ou mais entre as crianças com alto consumo de açúcar. Considerando somente os meninos esta prevalência será de 19% e ao avaliar somente as meninas é necessária uma prevalência de 12,5%.

Tabela 7. Resultados das diferentes simulações para o cálculo de poderem detectar associação entre consumo de açúcar pela criança e TDAH (SDQ).

	Prevalência da doença no grupo exposto %	Poder %	Prevalência da doença no grupo não exposto %	Prevalência do alto consumo de açúcar %	Alfa
Total					
	13,0	11,8	12	50	0,05
	13,5	21,7	12	50	0,05
	14,0	35,0	12	50	0,05
	14,5	50,2	12	50	0,05
	15,0	65,2	12	50	0,05
	15,5	78,0	12	50	0,05
	16,0	87,4	12	50	0,05
Meninos					
	16,0	10,5	15	50	0,05
	16,5	18,9	15	50	0,05
	17,0	30,3	15	50	0,05
	17,5	43,9	15	50	0,05
	18,0	58,1	15	50	0,05
	18,5	71,2	15	50	0,05
	19,0	81,8	15	50	0,05
Meninas					
	10,0	13,8	9	50	0,05
	10,5	26,2	9	50	0,05
	11,0	42,3	9	50	0,05
	11,5	59,4	9	50	0,05
	12,0	74,6	9	50	0,05
	12,5	85,9	9	50	0,05

7.10 Logística do acompanhamento de 2010

Neste acompanhamento, a coleta de dados ocorreu no Centro de Pesquisas em Saúde Almicar Gigante, em uma clínica montada especialmente para atender as crianças e mães integrantes da Coorte de 2004.

Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu no período de 11 de outubro de 2010 a 31 de julho de 2011. As visitas à clínica eram agendadas previamente através de contato telefônico. Em paralelo foi organizada uma estratégia para visita nos domicílios daquelas crianças que não podiam comparecer à clínica.

A clínica funcionava de segunda a sexta-feira nos turnos da manhã e tarde. Quando a criança e o responsável chegavam ao local, eram recepcionados pela supervisora e recebiam um crachá com o nome e número de identificação. Logo após, era apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e explicado todos os procedimentos que seriam realizados. A seguir, a criança e seu responsável eram encaminhados para a realização dos exames.

Havia três possibilidades de fluxo: encaminhamento para exames de composição corporal, entrevistas gerais ou testes psicológicos. Eles ocorriam conforme disponibilidade da clínica. Após os exames, a criança recebia um lanche na sala de recreação, onde podia brincar com jogos, desenhar ou assistir televisão, sempre acompanhada por recreacionista. Ao término dos procedimentos, a supervisora conferia se todos os exames e questionários haviam sido realizados. Nesse momento, era entregue o resultado impresso do DXA, uma revista ilustrada com os procedimentos realizados, um boletim informativo com os resultados dos acompanhamentos anteriores, orientação sobre saúde bucal e uma ajuda de custo.

Treinamento e seleção das psicólogas

Os treinamentos eram constituídos por uma parte teórica e outra prática sobre a aplicação dos instrumentos DAWBA, CTSPC e WISC III. Foram necessários quatro encontros. Ao final dos treinamentos foi realizada a seleção das psicólogas, com base no desempenho ao longo do treinamento, levando em consideração a participação, compreensão, habilidade, empatia, experiência prévia com os testes que seriam utilizados e facilidade no manejo com as crianças e mães.

Durante o estudo eram realizadas reuniões semanais para reforço do treinamento, manutenção da padronização das respostas, esclarecimento de dúvidas e correção de erros.

Estudo piloto do componente da saúde mental

O estudo piloto foi realizado durante os meses de julho a agosto de 2010, com vinte mães de uma clínica privada, ambulatório público especializado e da comunidade. Serviu para familiarizar as psicólogas com o funcionamento do DAWBA impresso e online, assim como para estimar o tempo de duração da entrevista. Foi observado que o DAWBA na versão online possuía a duração mínima de quinze minutos e duração máxima de duas horas. Além disso, o piloto permitiu o conhecimento das principais diferenças entre a versão impressa e online do instrumento.

Processamento de dados

Os dados referentes às entrevistas e exames foram registrados diretamente em um PDA através do programa Pendragon Forms. Os dados inseridos no programa foram armazenados em um computador central e, posteriormente, foram transferidos para o programa Stata versão 12.0. Os dados do DAWBA provenientes das entrevistas feitas com a versão impressa foram digitados no programa online. As entrevistas online ficaram no

programa DAWBA e apenas os resultados diagnósticos ou a ausência dos mesmos foram transferidos para o computador central com os demais dados do acompanhamento de 2010.

7.11 Análise de dados

7.11.1 Artigo 2 (Cafeína e TDAH)

Inicialmente serão realizadas as análises descritivas sendo calculadas as prevalências e respectivos IC95% de consumo pesado de cafeína durante a gestação (≥ 300 mg/dia) e de TDAH nos grupos exposto e não exposto. A análise bivariada, investigando a associação entre o consumo de cafeína e TDAH será feita através do teste qui-quadrado. A força da associação entre consumo de cafeína e TDAH será avaliada através de Regressão de Poisson bruta e ajustada para fatores de confusão. Os fatores de confusão explorados serão as características socioeconômicas, demográficas e comportamentais maternas e da criança ao nascer. Riscos relativos com IC95% serão ajustados para variáveis que se associarem tanto a exposição quanto ao desfecho ao nível de $p \leq 0,20$. Análises exploratórias, investigando o efeito do consumo de café pela criança aos seias anos e nos acompanhamentos anteriores da Coorte, serão realizadas para avaliar o efeito independente desta exposição sobre a ocorrência de TDAH.

7.11.2 Artigo 3 (Açúcar e TDAH)

Terá uma análise transversal em que a associação entre o consumo de açúcar pela criança e TDAH será avaliada através do teste qui-quadrado. Serão calculadas as razões de prevalência (RP), com IC de 95% através de Regressão de Poisson, que fornece uma estimativa direta da RP. As análises serão ajustada para fatores de confusão, que serão as características socioeconômicas, demográficas e comportamentais maternas e da criança ao

nascer e aos 6 anos de idade, além de calorias totais. RP com IC95% serão ajustados para variáveis que se associarem tanto a exposição quanto ao desfecho ao nível de $p \leq 0,20$. Análises exploratórias, investigando o efeito longitudinal do consumo de doces e guloseimas nos acompanhamentos anteriores da Coorte, serão realizadas para avaliar o efeito independente desta exposição sobre a ocorrência de TDAH. Adicionalmente, o efeito da combinação entre consumo persistente (na maioria dos acompanhamentos da Coorte) de cafeína e açúcar pela criança e TDAH será analisado.

8. Questões éticas

Os dados utilizados no presente projeto fazem parte do estudo da Coorte de Nascimentos de 2004 de Pelotas, que foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que garante a confidencialidade dos dados, a participação voluntária e a possibilidade de abandonar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa.

Durante o estudo foram identificados alguns casos graves de problemas de saúde mental. Estas crianças eram avaliadas, com base no DAWBA, por uma psiquiatra infantil e, se confirmado o problema, encaminhadas para os serviços de saúde mental da cidade.

9. Cronograma

As atividades a serem desenvolvidas são apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Cronograma de atividades do estudo.

ATIVIDADES	2012				2013				2014				2015			
	TRIMESTRES															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Definição do tema																
Revisão de literatura																
Submissão do plano de trabalho																
Trabalho de campo																
Elaboração do projeto																
Defesa do projeto																
Elaboração do 1º artigo																
Submissão do 1º artigo																
Análise dos dados																
Redação do 2º e 3º artigo																
Defesa da tese																
Divulgação dos resultados																

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polanczyk G, de Lima M, Horta B, Biederman J, Rohde L. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1215-20.
3. Barkley RA. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: Manual para diagnóstico e tratamento; Artmed; 2008.
4. Faraone SV, Perlm RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
5. Anselmi L, Menezes A, Barros FC, Hallal PC, Araújo CL, Domingues MR, et al. Early determinants of attention and hyperactivity problems in adolescents: the 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26(10):1954-62.
6. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Gute J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: a test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(6):464.
7. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1996;24(5):555-69.
8. Chiu YN, Gau SS, Tsai WC, Soong WT, Shang CY. Demographic and perinatal factors for behavioral problems among children aged 4-9 in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Aug;63(4):569-76.
9. Cortese S, Angriman M, Maffeis C, Isnard P, Konofal E, Lecendreux M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(6):524-37.
10. Fleitlich B, Goodman R. Social factors associated with child mental health problems in Brazil: cross sectional survey. *Bmj*. 2001;323(7313):599-600.
11. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(8):1036-45.
12. Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on< em> DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108(1):24.
13. Langley K, Rice F, Van den Bree M, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva pediatrica*. 2005;57(6):359.
14. Weinberg J, Sliwowska J, Lan N, Hellemans K. Prenatal Alcohol Exposure: Foetal Programming, the Hypothalamic- Pituitary- Adrenal Axis and Sex Differences in Outcome. *Journal of neuroendocrinology*. 2008;20(4):470-88.
15. Landgren M, Svensson L, Strömlund K, Grönlund MA. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from Eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1178-e85.
16. Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa A, Kaakinen M, Moilanen I, Henriksen TB, et al. Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(9):1073-83.

17. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*. 2001;108(2):e34-e.
18. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011;127(5):858-65.
19. Van Handel M, Swaab H, De Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European journal of pediatrics*. 2007;166(7):645-54.
20. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1295s-303s.
21. Parsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*. 2008;99(05):1133-9.
22. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *The journal of pediatrics*. 2002;140(2):165-70.
23. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Baghurst P, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the intelligence quotient and behavior of children at 4 y of age: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(5):1112-7.
24. Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Schlotz W, O'Callaghan F. Oily fish intake during pregnancy—association with lower hyperactivity but not with higher full- scale IQ in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008;49(10):1061-8.
25. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *The Lancet*. 2007;369(9561):578-85.
26. Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol*. 1991 Jul-Aug;13(4):441-8.
27. Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge AI. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatr*. 2010 Jun;99(6):925-8.
28. Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, Thomsen PH, Obel C, Dalsgaard S, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):173-9.
29. Loomans EM, Hofland L, van der Stelt O, van der Wal MF, Koot HM, Van den Bergh BR, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5- to 6-year-old children. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e305-13.
30. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *European journal of epidemiology*. 2010;25(4):275-80.
31. Group CS. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;337.
32. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Additives & Contaminants*. 2003;20(1):1-30.
33. Weng X, Odouli R, Li D-K. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(3):279. e1- e8.
34. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 1998;12(4):435-44.

35. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology*. 2004;15(2):229-39.
36. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics*. 2012;129(5):860-8.
37. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC psychiatry*. 2004;4(1):9.
38. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, et al. Serum zinc correlates with parent-and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):628-36.
39. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):619-27.
40. Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2000;10(2):111-7.
41. Azadbakht L, Esmaillzadeh A. Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):242-9.
42. Bateman B, Warner J, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(6):506-11.
43. Conners CK, Goyette CH, Southwick DA, Lees JM, Andrulonis PA. Food additives and hyperkinesis: a controlled double-blind experiment. *Pediatrics*. 1976;58(2):154-66.
44. Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder A Randomized Placebo-Controlled Trial in Children and Adolescents. *Journal of attention disorders*. 2009;12(5):394-401.
45. Kim Y, Chang H. Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutr Res Pract*. 2011 Jun;5(3):236-45.
46. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(12):1113-5.
47. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatric neurology*. 2008;38(1):20-6.
48. Lien L, Lien N, Heyerdahl S, Thoresen M, Bjertness E. Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway. *Am J Public Health*. 2006 Oct;96(10):1815-20.
49. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9598):1560-7.
50. Michels N, Sioen I, Braet C, Eiben G, Hebestreit A, Huybrechts I, et al. Stress, emotional eating behaviour and dietary patterns in children. *Appetite*. 2012 Dec;59(3):762-9.
51. Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric neurology*. 2006;34(3):200-3.
52. Park S, Cho SC, Hong YC, Oh SY, Kim JW, Shin MS, et al. Association between dietary behaviors and attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities in school-aged children. *Psychiatry Res*. 2012 Aug 15;198(3):468-76.

53. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115(5):1360-6.
54. Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *The journal of pediatrics*. 1994;125(5):691-8.
55. Schab DW, Trinh N-HT. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2004;25(6):423-34.
56. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 1997;35(4):178-80.
57. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2007;28(2):82-91.
58. Wiles NJ, Northstone K, Emmett P, Lewis G. 'Junk food' diet and childhood behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Apr;63(4):491-8.
59. Peacock PJ, Lewis G, Northstone K, Wiles NJ. Childhood diet and behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(6):720-6.
60. Dykman KD, Dykman RA. Effect of nutritional supplements on attentional-deficit hyperactivity disorder. *Integr Physiol Behav Sci*. 1998 Jan-Mar;33(1):49-60.
61. Pelsser LM, Frankena K, Buitelaar JK, Rommelse NN. Effects of food on physical and sleep complaints in children with ADHD: a randomised controlled pilot study. *Eur J Pediatr*. 2010 Sep;169(9):1129-38.
62. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 5;377(9764):494-503.
63. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Jan;18(1):12-9.
64. Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J Pediatr*. 1985 Apr;106(4):675-82.
65. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med*. 1994 Feb 3;330(5):301-7.
66. Wolraich ML, Stumbo PJ, Milich R, Chenard C, Schultz F. Dietary characteristics of hyperactive and control boys. *J Am Diet Assoc*. 1986 Apr;86(4):500-4.
67. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children: a meta-analysis. *Jama*. 1995;274(20):1617-21.
68. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2002;8(3):162-70.
69. Bramlett MD, Blumberg SJ. Family structure and children's physical and mental health. *Health Affairs*. 2007;26(2):549-58.
70. Repetti RL, Taylor SE, Seeman TE. Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychological bulletin*. 2002;128(2):330.

71. Riley AW, Lyman LM, Spiel G, Döpfner M, Lorenzo MJ, Ralston SJ. The Family Strain Index (FSI). Reliability, validity, and factor structure of a brief questionnaire for families of children with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2006;15(1):i72-i8.
72. Rydell A-M. Family factors and children's disruptive behaviour: an investigation of links between demographic characteristics, negative life events and symptoms of ODD and ADHD. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010;45(2):233-44.
73. Troxel WM, Matthews KA. What are the costs of marital conflict and dissolution to children's physical health? *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2004;7(1):29-57.
74. Barker D. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(2):114.
75. Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *Jama*. 1999;282(5):455-62.
76. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Amarasiriwardena C, Korrick SA. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(12):1123-31.
77. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(5):594-602.
78. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):285S-8S.
79. Craciunescu CN, Brown EC, Mar M-H, Albright CD, Nadeau MR, Zeisel SH. Folic acid deficiency during late gestation decreases progenitor cell proliferation and increases apoptosis in fetal mouse brain. *The Journal of nutrition*. 2004;134(1):162-6.
80. Middaugh LD, Grover TA, Ann Blackwell L, Zemp JW. Neurochemical and behavioral effects of diet related perinatal folic acid restriction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1976;5(2):129-34.
81. Ferguson SA, Berry KJ, Hansen DK, Wall KS, White G, Antony AC. Behavioral effects of prenatal folate deficiency in mice. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005;73(4):249-52.
82. Heller J. What do we know about the risks of caffeine consumption in pregnancy? *British journal of addiction*. 1987;82(8):885-9.
83. Aldridge A, Aranda J-V, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1979;25(4):447.
84. Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, Vuori J, Puukka M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;147(8):939-42.
85. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiologic reviews*. 1992;14(1):83-100.
86. Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Hurt E, Arnold LE. Dietary sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clinical pediatrics*. 2011;50(4):279-93.
87. Egger J, Stolla A. Elimination Diets and ADHD. *Am J Psychiatry*. 2013;170:275-89.
88. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder—a placebo-controlled double-blind study. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(3):467-73.
89. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The journal of pediatrics*. 2001;139(2):189-96.

90. Bilici M, Yıldırım F, Kandil S, Bekaroğlu M, Yıldırım S, Değer O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(1):181-90.
91. Milich R, Pelham WE. Effects of sugar ingestion on the classroom and playground behavior of attention deficit disordered boys. *J Consult Clin Psychol*. 1986 Oct;54(5):714-8.
92. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord*. 2011 Jul;15(5):403-11.
93. Kohlboeck G, Sausenthaler S, Standl M, Koletzko S, Bauer CP, von Berg A, et al. Food intake, diet quality and behavioral problems in children: results from the GINI-plus/LISA-plus studies. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):247-56.
94. Smid H, Trümper B, Pottag G, Wagner K, Lobmann R, Scheich H, et al. Differentiation of hypoglycaemia induced cognitive impairments. An electrophysiological approach. *Brain*. 1997;120(6):1041-56.
95. Rogers GS, Hughes HH. Dietary treatment of children with problematic activity level. *Psychol Rep*. 1981 Apr;48(2):487-94.
96. Gross MD. Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics*. 1984 Nov;74(5):876-8.
97. Behar D. Sugar challenge testing with children considered behaviorally "sugar reactive.". *Nutrition & Behavior*. 1984.
98. Ferguson HB, Stoddart C, Simeon JG. Double- blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose- aspartame ingestion in normal children. *Nutrition reviews*. 1986;44(s3):144-50.
99. Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall Jr JN. Behavioral effects of sucrose on preschool children. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1986;14(4):565-77.
100. Kaplan HK, Wamboldt FS, Barnhart M. Behavioral effects of dietary sucrose in disturbed children. *Am J Psychiatry*. 1986 Jul;143(7):944-5.
101. Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, Berg CJ, Ismond DR, Flament M, et al. Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *Am J Psychiatry*. 1987 Nov;144(11):1487-90.
102. Rosen LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S, Drabman RS. Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Aug;56(4):583-9.
103. Mahan L, Chase M, Furukawa C, Sulzbacher S, Shapiro G, Pierson W, et al. Sugar" allergy" and children's behavior. *Annals of allergy*. 1988;61(6):453-8.
104. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics*. 1989 Jan;83(1):7-17.
105. Roshon MS, Hagen RL. Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *J Abnorm Child Psychol*. 1989 Jun;17(3):349-57.
106. Saravis S, Schachar R, Zlotkin S, Leiter LA, Anderson GH. Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics*. 1990 Jul;86(1):75-83.
107. Wender EH, Solanto MV. Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics*. 1991 Nov;88(5):960-6.
108. Prinz RJ, Roberts WA, Hantman E. Dietary correlates of hyperactive behavior in children. *J Consult Clin Psychol*. 1980 Dec;48(6):760-9.
109. Barling J, Bullen G. Dietary factors and hyperactivity: a failure to replicate. *J Genet Psychol*. 1985 Mar;146(1):117-23.
110. Prinz RJ, Riddle DB. Associations between nutrition and behavior in 5-year-old children. *Nutr Rev*. 1986 May;44 Suppl:151-8.

111. van Egmond-Fröhlich 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.
112. American Academy of Pediatrics CoQI, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
113. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
114. Lee K-s, Kim B, Khoshnood B, Hsieh H-l, Chen T-J, Herschel M, et al. Outcome of very low birth weight infants in industrialized countries: 1947–1987. *American journal of epidemiology*. 1995;141(12):1188-93.
115. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile L-A, et al. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development neonatal research network, January 1993 through December 1994. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(6):1632-9.
116. Elgen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2002;87(2):F128-F32.
117. Roth S, Wyatt J, Baudin J, Townsend J, Rifkin L, Rushe T, et al. Neurodevelopmental status at 1 year predicts neuropsychiatric outcome at 14–15 years of age in very preterm infants. *Early human development*. 2001;65(2):81-9.
118. Johnston C, Mash EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2001;4(3):183-207.
119. Miranda A, García R, Presentación M. Factores moduladores de la eficacia de una intervención psicosocial en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev neurol*. 2002;34(Supl 1):S91-7.
120. Presentación-Herrero M, García-Castellar R, Miranda-Casas A, Siegenthaler-Hierro R, Jara-Jiménez P. [Familial impact of children with the combined subtype of attention deficit hyperactivity disorder: the effects of associated behavioural disorders]. *Revista de neurologia*. 2005;42(3):137-43.
121. Golubović Š, Milutinović D, Golubović B. Benefits of physical exercises in developing certain fitness levels in children with hyperactivity. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2013.
122. Harvey WJ, Reid G, Bloom GA, Staples K, Grizenko N, Mbekou V, et al. Physical activity experiences of boys with and without ADHD. *Adapted Physical Activity Quarterly*. 2009;26(2).
123. 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 & Adolescent Psychiatry*. 2014.
124. Verret C, Guay M-C, Berthiaume C, Gardiner P, Bélineau L. A physical activity program improves behavior and cognitive functions in children with ADHD an exploratory study. *Journal of attention disorders*. 2012;16(1):71-80.
125. Barnard-Brak L, Davis T, Sulak T, Brak V. The association between physical education and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of physical activity & health*. 2011;8(7).
126. Agranat- Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, Leibenson L, Stein M, Galili- Weisstub E. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly

- described comorbidity in obese hospitalized children. *International Journal of Eating Disorders.* 2005;37(4):357-9.
127. Fleming J, Levy L, Levitan R. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in severely obese women. *Eating and weight disorders: EWD.* 2005;10(1):e10-3.
128. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Relationship of childhood behavior disorders to weight gain from childhood into adulthood. *Ambulatory Pediatrics.* 2006;6(5):297-301.
129. Lam L, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *International journal of obesity.* 2007;31(4):584-90.
130. Fuemmeler BF, Kollins SH, McClernon FJ. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms predict nicotine dependence and progression to regular smoking from adolescence to young adulthood. *Journal of pediatric psychology.* 2007;32(10):1203-13.
131. Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, Te Wildt B, Wiese B, et al. Nicotine and alcohol dependence in patients with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol and alcoholism.* 2007;42(6):539-43.
132. Pagoto SL, Curtin C, Lemon SC, Bandini LG, Schneider KL, Bodenlos JS, et al. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity.* 2009;17(3):539-44.
133. Waring ME, Lapane KL. Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. *Pediatrics.* 2008;122(1):e1-e6.
134. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics.* 2003;111(4):851-9.
135. Gruber R, Sadeh A. Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and no reported breathing problems. *SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER-.* 2004;27(2):267-73.
136. Dahl RE, Harvey AG. Sleep in children and adolescents with behavioral and emotional disorders. *Sleep medicine clinics.* 2007;2(3):501-11.
137. Sadeh A. Consequences of sleep loss or sleep disruption in children. *Sleep medicine clinics.* 2007;2(3):513-20.
138. Tininenko JR, Fisher PA, Bruce J, Pears KC. Associations between sleep and inattentive/hyperactive problem behavior among foster and community children. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP.* 2010;31(8):668.
139. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder. *American journal of psychiatry.* 1991;148(5).
140. Kuntsi J, Wood AC, Van Der Meere J, Asherson P. Why cognitive performance in ADHD may not reveal true potential: findings from a large population-based sample. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2009;15(04):570-9.
141. Frazier TW, Youngstrom EA, Glutting JJ, Watkins MW. ADHD and achievement meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *Journal of Learning Disabilities.* 2007;40(1):49-65.
142. Kuntsi J, Eley T, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A, et al. Co- occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2004;124(1):41-7.
143. Evans SW, Allen J, Moore S, Strauss V. Measuring symptoms and functioning of youth with ADHD in middle schools. *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2005;33(6):695-706.
144. Kielsing C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *The Lancet.* 2011;378(9801):1515-25.

145. Petresco S, Anselmi L, Santos IS, Barros AJ, Fleitlich-Bilyk B, Barros FC, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders among 6-year-old children: 2004 Pelotas Birth Cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2014;1-9.
146. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cadernos de Saúde Pública*. 1998;14(3):523-30.
147. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(6):727-34.
148. 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 Apr 21.
149. Barros AJ, da Silva dos Santos I, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. [The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description]. *Rev Saude Publica*. 2006 Jun;40(3):402-13.

10. Anexos

10.1 Anexo 1 – DAWBA (Secção J)

Seção J Atenção e Atividade

Esta seção da entrevista é sobre o nível de atividades e de concentração de [Nome] durante os **últimos 6 meses**. Quase todas as crianças são “hiperativas” ou perdem a concentração às vezes, mas o que gostaríamos de saber é como [Nome] é, comparando/a a outras crianças da mesma idade. Estamos interessados em saber como [nome] é geralmente, e não em um dia fora da rotina.

J1 Para a idade dele/a, você acha que [Nome] tem, com certeza, algum problema relacionado com “hiperatividade” (ex.: ser muito agitado/a) ou falta de concentração?

Não	Sim
0	1

Se J1 = “Sim” ou se pontos para hiperatividade (SDQ) for ≥ 6 , então continue. Caso contrário, pule para seção K.

J2 Durante os **últimos 6 meses** e comparando a outras crianças da mesma idade...

- a) Ele/a é inquieto/a?
- b) É difícil para ele/a ficar sentado/a por muito tempo?
- c) Ele/a fica correndo ou subindo em cima das coisas quando não deveria?
- d) É difícil para ele/a brincar ou participar de atividades de lazer sem fazer muito barulho?
- e) Quando ele/a está correndo ou brincando de forma agitada é difícil de ser acalmado?

Não mais que os outros	Um pouco mais que os outros	Muito mais que os outros
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2

J3 Durante os **últimos 6 meses** e comparando a outras crianças da mesma idade...

- a) Ele/a frequentemente responde rapidamente sem chegar a ouvir a pergunta até o fim?
- b) É difícil para ele/a esperar a sua vez em atividades de grupo ou na sala de aula?
- c) Ele/a frequentemente intromete-se na conversa ou na brincadeira dos outros?
- d) Ele/a frequentemente continua falando mesmo se lhe pedirem para parar, ou se ninguém estiver ouvindo?

Não mais que os outros	Um pouco mais que os outros	Muito mais que os outros
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2

J4 Durante os **últimos 6 meses**, e comparando a outras crianças da mesma idade...

- a) Ele/a frequentemente faz coisas erradas por falta de cuidado ou por não conseguir prestar atenção?
- b) Ele/a frequentemente parece perder o interesse no que está fazendo?
- c) Ele/a frequentemente não ouve o que as pessoas lhe falam?
- d) Ele/a frequentemente não termina um trabalho de maneira apropriada por pressa ou por já ter iniciado outra tarefa?
- e) É difícil para ele/a organizar-se para fazer alguma coisa?
- f) Ele/a frequentemente tenta livrar-se de coisas nas quais ele tenha que pensar para fazer, como dever de casa?
- g) Ele/a frequentemente perde coisas que seriam necessárias para a escola ou outras atividades?
- h) Ele/a distrai-se facilmente?
- i) Ele/a frequentemente se esquece de coisas?

Não mais que os outros	Um pouco mais que os outros	Muito mais que os outros
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2
0	1	2

J5 A professora de [Nome] queixou-se durante os **últimos 6 meses** de problemas com:

- a) Inquietação, impaciência ou hiperatividade
- b) Pouca concentração ou fácil distração
- c) Agir sem pensar no que está fazendo, intrometer-se, não esperar a sua vez

Não ou não se aplica	Um pouco	Muito
0	1	2
0	1	2
0	1	2

*Se Um ou mais itens em J2, J3 ou J4 tiverem sido respondidos com “**Muito mais que os outros**”, então complete o item para Hiperatividade na lista de checagem em M1 (p.74) e **continue com J6**. Caso contrário, pule para seção K*

J6 As dificuldades de [Nome] com atividade ou concentração estão presentes por, no mínimo, **6 meses?**

Não	Sim
0	1

J7 Quantos anos ele/a tinha quando estas dificuldades com atividade ou concentração começaram?

anos
inteiros

(Se sempre ou desde o nascimento, marque “0”)

(Se não tiver certeza ou não puder ter um bom palpite, coloque “? ”)

J8 Quanto às dificuldades com atividade ou concentração aborreceram ou incomodaram ele/a?

Nada	Um pouco	Muito	Extremamente
0	1	2	3

J9 Quanto às dificuldades dele/a com atividade ou concentração têm interferido no/as...

- a) Dia-a-dia em casa
- b) Amizades
- c) Aprendizado escolar
- d) Atividades de lazer

Nada	Um pouco	Muito	Extremamente
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3

J10 Estas dificuldades com atividade ou concentração são um peso para a Sra ou para a família como um todo?

Nada	Um pouco	Muito	Extremamente
0	1	2	3

Seção J – Hiperatividade - Questões Abertas

Por favor, descreva o nível de atividade e atenção de <Nome> da forma mais completa possível, com suas próprias palavras.

1) Por favor, descreva as dificuldades que <Nome> tem sobre hiperatividade, falta de atenção ou impulsividade.

2) Com qual freqüência o grau de agitação dele(a) ou a falta de atenção geram dificuldades?

3) Qual a gravidade das dificuldades quando elas estão piores?

4) Há quanto tempo ele(a) tem estado assim?

5) A agitação ou a falta de atenção estão interferindo com a qualidade de vida dele(a)? Se sim, como?

6) A Sra já tentou fazer algo sobre a agitação ou a falta de atenção dele(a)? Se sim, por favor, descreva o que a Sra já tentou fazer, qualquer tipo de ajuda que a Sra tenha recebido e se esta ajuda fez alguma diferença

10.2 Anexo 2 - SDQ

QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADES E DIFICULDADES (SDQ – POR)

Instruções: Por Favor, responda para cada item o que melhor descreve seu/sua filho(a). Responda se é falso, mais ou menos verdadeiro ou verdadeiro. Responda da melhor maneira possível, mesmo que a Srª não tenha certeza ou que a pergunta pareça estranha. Dê suas respostas com base no comportamento do(a) **nos últimos 6 Meses**.

Nome da Criança:.....

Masculino/Feminino: Data de Nascimento:...../...../.....

	Falso	Mais ou menos verdadeiro	Verdadeiro
Tem consideração pelos sentimentos de outras pessoas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não consegue parar sentado quando tem que fazer o tema ou comer; mexe-se muito, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Muitas vezes se queixa de dor de cabeça, dor na barriga ou enjôo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem boa vontade para compartilhar doces, brinquedos, lápis... com outras crianças.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freqüentemente tem acessos de raiva ou crise de birra.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
É solitário, prefere brincar sozinho.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geralmente Geralmente é obediente e normalmente faz o que os adultos lhe pedem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem muitas preocupações, muitas vezes parece preocupado com tudo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenta ser atencioso se alguém está magoado, aflito ou se sentindo mal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está sempre agitado, balançando as pernas ou mexendo as mãos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem pelo menos um bom amigo ou amiga.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freqüentemente briga com outras crianças ou as amedronta.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freqüentemente parece triste, desanimado ou choroso.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em geral, é querido por outras crianças.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Facilmente perde a concentração, fica distraído.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fica inseguro quando tem que fazer alguma coisa pela primeira vez, facilmente perde a confiança em si mesmo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
É gentil com crianças mais novas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frequentemente engana ou mente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras crianças 'pegam no pé' do seu filho ou o atormentam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freqüentemente se oferece para ajudar outras pessoas (pais, professores, outras crianças).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensa nas coisas antes de fazê-las.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rouba coisas de casa, da escola ou de outros lugares.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se dá melhor com os adultos do que com outras crianças.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tem muitos medos, assusta-se facilmente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Completa as tarefas que começa, tem boa concentração.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10.3 Anexo 3 – Perguntas sobre o consumo de cafeína na gestação



Universidade Federal de Pelotas

Centro de Pesquisas Epidemiológicas

Coorte de Nascimentos de 2004



ESTUDO PERINATAL

QUADRO 9 – CAFEÍNA

Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu hábito de tomar chimarrão			
	Nos 3 primeiros meses	Dos 4 aos 6 meses	Dos 7 meses até o final
179. A Sra. tomava chimarrão durante a gravidez? <i>0=não; 1=sim (1 vez ou mais por semana)</i>			
SE SIM	Quantos dias por semana?		
	Quanto tomava por dia? <i>(nº de cuias, térmicas ou chaleiras)</i>		
	Medida referida: <i>(1=cuia; 2=térmica; 3=chaleira)</i>		
	A <medida> que a Sra. costumava tomar era: <i>1=pequena; 2=grande; 3=média</i>		

ORIENTAÇÃO PARA CAFE

Para preencher os 3 quadros referentes ao café, utilize os códigos abaixo e, para cada trimestre, formule as perguntas na seguinte ordem

- Em que tipo de vasilha a Sra. costumava tomar café?
- Quantas (citar o nome da vasilha) a Sra. costumava tomar por dia?
- Se tomava café passado, o café era (1) forte (2) fraco ou (3) mais ou menos?
- Se tomava café instantâneo, Qual o tamanho da colher que a Sra. usava para servir o café?

(1) Colher de café cheia	(2) Colher de café rasa
(3) Colher de cafezinho cheia	(4) Colher de cafezinho rasa
(5) Colher de sobremesa cheia	(6) Colher de sobremesa rasa
(7) Outra:	
- Quantas colheres a Sra. colocava por (nome da vasilha citada)?

Agora vamos falar sobre tomar café

180. A Sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana nos 3 primeiros meses da gravidez? [E135] não 0
sim 1

SE NÃO ➔ 183

181. Quantos dias por semana a Sra. tomava café? [E136] ___ dias

182. A Sra. costumava tomar café passado ou instantâneo tipo Nescafé?	Café passado		Café instantâneo	
	Nº/dia	Concentração	Nº/dia	Colher
				Tamanho
() xícara				
() xícara de cafezinho				
() meia taça				
() copo comum - 200 ml				
() outro				

183. Sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 4 aos 6 meses da gravidez? [E162] não 0
sim 1

SE NÃO ➔ 186

184. Quantos dias por semana a Sra. tomava café? [E163] ___ dias

185. A Sra. costumava tomar café passado ou instantâneo tipo Nescafé?	Café passado		Café instantâneo	
	Nº/dia	Concentração	Nº/dia	Concentração
				Tamanho
() xícara				
() xícara de cafezinho				
() meia taça				
() copo comum - 200 ml				
() outro _____				

186. Sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 7 meses até o fim da gravidez? [E189]	não 0 sim 1
SE NÃO ➔189	
187. Quantos dias por semana a Sra. tomava café? [E190]	___ dias

188. A Sra. costumava tomar café passado ou instantâneo tipo Nescafé?	Café passado		Café instantâneo	
	Nº/dia	Concentração	Nº/dia	Concentração
			Tamanho	Nº/vasilha
() xícara				
() xícara de cafezinho				
() meia taça				
() copo comum - 200 ml				
() outro				

10.4 Anexo 4 – QFA (secção Açúcares)



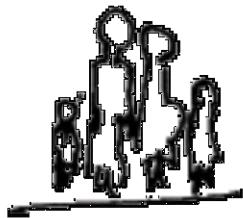
Universidade Federal de Pelotas
 Centro de Pesquisas Epidemiológicas
 Coorte de Nascimentos de 2004
 ESTUDO DOS 7 ANOS - QFA



Agora vamos falar sobre a alimentação de <CRIANÇA>. O que nos interessa é saber como tem sido a alimentação desde <mês do ano passado>. Vou listar os nomes de alguns alimentos e peço que a Sra. me diga se ele(a) comeu esses alimentos, quantas vezes e a quantidade.

ALIMENTO	QUANTAS VEZES COMEU	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO	CÓDIGO
AÇÚCARES					
Bala/pirulito/Chiclete	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	5 unidades	1 2 3 4	_____
Chocolate em barra ou bombom	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	2 bombons ou 6 quadradinhos	1 2 3 4	_____
Sorvete ou picolé	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 unidade ou bola	1 2 3 4	_____
Achocolatado em pó (Nescau)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	2 CS	1 2 3 4	_____
Geléia/doce de frutas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	3 CS	1 2 3 4	_____
Açúcar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 CS ou 5 Cchá	1 2 3 4	Yhu8_____
Refrigerante normal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 copo cheio	1 2 3 4	_____
Refrigerante light, diet ou zero	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	1 copo cheio	1 2 3 4	_____
Suco artificial (em pó ou de caixa)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4	2 copos	1 2 3 4	_____

2. Relatório de trabalho de campo



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



**COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982 DE PELOTAS (RS):
ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS**

Relatório do Trabalho de Campo

Autora: Bianca Del Ponte da Silva

Pelotas, 2012

SUMÁRIO

1	HISTÓRICO DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982	132
2	ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS	132
2.1	Atividades anteriores ao trabalho de campo.....	133
2.1.1	Localização dos participantes.....	133
2.1.2	Atualização de endereços e distribuição de <i>folders</i>	133
2.1.3	Divulgação nos meios de comunicação:.....	134
2.1.4	Organização e planejamento do acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 1982 aos 30 anos	134
2.1.5	Testagem dos equipamentos.....	134
2.1.6	Confecção de roupas especiais para os equipamentos	135
2.1.7	Recrutamento de pessoal	135
2.1.8	Treinamentos e seleção de pessoal	135
2.1.9	Estudo-piloto	141
2.2	Trabalho de campo	141
2.2.1	Logística da Coorte 82 na Clínica do CPE.....	141
2.2.2	Informações sobre os exames realizados.....	145
2.3	Instrumentos de pesquisa	154
2.3.1	Questionário geral	154
2.3.2	Testes psicológicos.....	155
2.3.3	QFA.....	155
2.3.4	Questionários confidenciais	155
2.4	Manuais de instruções	155156
2.5	Estratégias de busca dos participantes durante o trabalho de campo	156
2.6	Alterações na equipe no decorrer do trabalho de campo.....	157
2.7	Recursos materiais e infraestrutura	158
2.7.1	Infraestrutura	158
2.7.2	Mobiliário	158
2.7.3	Informações sobre os equipamentos.....	170
2.8	Estrutura da equipe responsável	174
2.9	Controle de qualidade.....	175
2.10	Banco de dados.....	175
2.11	Aspectos financeiros.....	176
2.12	Questões éticas	177

1 HISTÓRICO DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982

Todas as crianças nascidas em 1982, na cidade de Pelotas, cujas mães residiam na zona urbana do município no momento do parto, foram elegíveis para um estudo longitudinal sobre saúde. Ao longo dos anos, vários estudos foram conduzidos com os indivíduos da coorte. O esquema apresentado abaixo descreve os acompanhamentos realizados com a Coorte de Nascimentos de 1982 (C82).

Tabela 1 – Descrição dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1982

ANO	ACOMPANHAMENTO
1982	Todas as crianças (estudo perinatal)
1983	1/3 da coorte (nascidos entre os meses de janeiro e abril)
1984	Todas as crianças
1986	Todas as crianças
1997	27% dos setores censitários da cidade
2000	Todos os homens
2001	Os mesmos de 1997
2004-2005	Todas as crianças
2012	Todas as crianças

2 ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS

Em 2012, quando os membros da C82 completariam 30 anos, realizou-se um novo acompanhamento, o qual incluiu todos os indivíduos da coorte. O projeto intitulou-se “Acompanhamento aos 30 anos de idade dos adultos jovens pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1982: Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas

complexas. Pelotas, RS” e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPel (Of.16/12).

Neste relatório serão descritas as etapas do estudo, incluindo atividades que antecederam o trabalho de campo, que ocorreram durante sua realização, assim como atividades posteriores (banco de dados, análises e resultados).

2.1 Atividades anteriores ao trabalho de campo

2.1.1 Localização dos participantes

Para localizar os participantes, foi utilizada certa estratégia, a saber: a atualização de endereços, que ocorreu através do envio de rastreadores (*motoboys*) aos endereços registrados no último acompanhamento, em 2004. Os participantes, quando localizados, eram informados sobre uma futura visita e recebiam um *folder* com informações sobre a pesquisa e alguns resultados. Além disso, também foi realizada a divulgação nos meios de comunicação locais.

2.1.2 Atualização de endereços e distribuição de *folders*

No último acompanhamento, em 2004, foram registrados, para posterior contato, estes dados de identificação: número e nome do participante; nomes da mãe e do pai; endereço e telefone. Com essas informações, foi gerada uma lista em que constava o nome, o endereço e o telefone do participante.

Primeiramente, foram feitas ligações para esses números de telefone, com o objetivo de obter informações atualizadas; contudo, tal estratégia não foi satisfatória. Assim, decidiu-se enviar rastreadores aos endereços registrados no acompanhamento, em 2004. Para a tarefa, foram selecionados quatro *motoboys*, os quais deveriam ir ao endereço e obter informações atualizadas do participante.

Quatro meses antes do início do trabalho de campo, os rastreadores começaram as buscas. Quando o participante era encontrado, era informado sobre o novo acompanhamento e recebia um *folder* com informações sobre a pesquisa, alguns

resultados dos acompanhamentos anteriores e contatos. Para tanto, duas bolsistas foram responsáveis pelas estratégias de busca.

Com a lista atualizada dos endereços e telefones, foi possível dar início aos agendamentos, que começaram uma semana antes do trabalho de campo.

2.1.3 Divulgação nos meios de comunicação:

Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da C82 e trazer mais participantes da coorte à clínica no Centro de Pesquisas, foram divulgadas matérias nas rádios e redes de TV locais.

2.1.4 Organização e planejamento do acompanhamento da Coorte de Nascimentos de 1982 aos 30 anos

O trabalho de organização e planejamento do acompanhamento dos 30 anos da C82 iniciou-se em julho de 2011 e contava com a participação de pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. A equipe fazia reuniões semanais, para discutir sobre os instrumentos de coleta dos dados, as variáveis a serem coletadas e a logística do trabalho de campo.

2.1.5 Testagem dos equipamentos

No mês de abril de 2012, realizou-se um treinamento com os cinco candidatos a ocupar o posto de técnico do *Three Dimensional Photonic Scanner* (3DPS), com o intuito de selecionar dois desses candidatos para trabalhar no acompanhamento dos 30 anos da C82. O primeiro treinamento teve início com uma apresentação teórica conduzida no turno da manhã pelo doutorando Leonardo Pozza, que explicou a origem, a utilidade e o funcionamento do aparelho. Em seguida, no período da tarde, deu-se início ao treinamento prático, que teve a participação de dez voluntários, para terem suas medidas aferidas no aparelho, que foi manuseado pelos candidatos. Os candidatos tiveram um tempo para conhecer a máquina e entender seu funcionamento. Na sequência, começaram os testes.

A avaliação prática funcionou da seguinte maneira: as medidas obtidas pelo doutorando Leonardo Pozza serviram como padrão-ouro, e os candidatos fizeram duas medidas de cada voluntário. Os dois candidatos que tiveram as medidas mais próximas do padrão-ouro foram selecionados para trabalhar no acompanhamento da C82.

Uma semana após a avaliação e seleção dos candidatos, houve mais um treinamento com os selecionados, com o intuito de tirar suas dúvidas, bem como de deixá-los mais acostumados ao manuseio do aparelho.

2.1.6 Confecção de roupas especiais para os equipamentos

Para a realização dos exames de composição corporal (BodPod e Photonic), foi necessária a confecção de roupas justas especiais. Como um dos equipamentos, o BodPod, exigia o uso de roupas e toucas justas e o outro, o Photonic, não aceitava o uso de roupas de cor preta, decidiu-se confeccionar bermuda e blusa “regata” de elastano (tamanhos P, M, G e EXG), na cor cinza, além de touca de borracha do tipo “natação”, um par de protetores de pés em TNT e um roupão descartável em TNT.

2.1.7 Recrutamento de pessoal

Os candidatos entregaram os currículos no Centro de Pesquisas em Saúde Amilcar Gigante. Tais currículos foram analisados e selecionados pelas coordenadoras do estudo. Nesse sentido, era exigido que o candidato fosse maior de 18 anos, tivesse Ensino Médio completo e disponibilidade de tempo. Aqueles que preencheram os critérios foram chamados para realizarem os treinamentos de alguns aparelhos, além do treinamento das entrevistas. O processo de recrutamento de pessoal ocorreu no mês de abril de 2012.

2.1.8 Treinamentos e seleção de pessoal

Os treinamentos ocorreram em abril e maio de 2012 e serviam para capacitar e selecionar o pessoal. Abaixo será descrito com detalhes cada um dos treinamentos.

2.1.8.1 Treinamento do questionário geral e seleção de entrevistadoras

O treinamento teórico-prático do questionário geral ocorreu entre os dias 23 e 29 de maio de 2012, nos turnos da manhã e da tarde, sob a responsabilidade de todos os pesquisadores e doutorandos envolvidos no acompanhamento. O treinamento incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre os próprios candidatos. Além desses, participaram também do treinamento outras seis entrevistadoras pré-selecionadas, por já terem trabalhado em outros estudos. Durante o treinamento eram realizadas dramatizações para que o grupo de pesquisadores, supervisora e doutorandos pudessem avaliar o desempenho de cada um. Era sempre ressaltada a importância de recorrer ao manual de instruções em casos de dúvidas.

A seleção ocorreu simultaneamente ao treinamento. Os candidatos eram avaliados durante as dramatizações, considerando-se a postura, a entonação da voz e a desenvoltura. Eles ainda foram submetidos a uma prova escrita sobre os conteúdos repassados durante o treinamento. A classificação deu-se a partir da média calculada, com base nas notas da avaliação subjetiva e da prova. Foram considerados aprovados aqueles com média igual ou superior a 6,0, sendo estes selecionados para o trabalho pela ordem de classificação, até serem preenchidas todas as vagas. De um total de 28 candidatos, foram nove aprovados e seis selecionados, ficando os demais na situação de suplência.

2.1.8.2 Treinamento e seleção para antropometria (antropometria, MAP e dinamometria) e pressão arterial

Os treinamentos de coleta de medidas antropométricas e aferição da pressão arterial ocorreram nos períodos de 20 a 24 de abril e 5 a 7 maio de 2012, respectivamente. A parte teórica do treinamento consistiu na apresentação dos aparelhos e nas recomendações prévias, necessárias para as realizações das medidas antropométricas e de pressão arterial – para maiores detalhes, *v. Manual de instruções* (ver Anexo XI). A parte prática do treinamento compreendeu a tomada de medidas antropométricas e de pressão arterial. Após o treinamento, foi realizada a padronização das medidas antropométricas, conforme os critérios de Habicht. Foram selecionadas as

duas profissionais com melhor desempenho durante o treinamento e a padronização. Os responsáveis pelos treinamentos, pela padronização e pela seleção das candidatas foram os doutorandos Gicelle Minten, Leonardo Pozza, Gabriela Calo, Giovanny Araújo e Renata Bielemann.

2.1.8.3 Treinamento e seleção para aplicação dos testes psicológicos

O treinamento para a aplicação dos testes psicológicos ocorreu nos dias 1.º, 2 e 3 de junho de 2012, nos turnos da manhã e da tarde e contou com a presença de sete psicólogas, sendo que, dentre estas, três já estavam pré-selecionadas, por terem trabalhado em um acompanhamento anterior, de modo que restava, então, apenas uma vaga a ser preenchida. O treinamento, sob responsabilidade dos doutorandos Lenice Muniz e Christian Loret, consistia em capacitar os profissionais na aplicação de um questionário específico de saúde mental, isto é, na aplicação dos testes psicológicos *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS, o qual avalia o Quociente de Inteligência) e *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.). Foi selecionada aquela que apresentou melhor desempenho durante o treinamento.

2.1.8.4 Treinamento e seleção para aplicação do questionário de frequência alimentar (QFA)

A capacitação de pessoal para orientar os participantes sobre o procedimento com o QFA eletrônico, autoaplicado, foi realizada com duas profissionais que já haviam trabalhado em um acompanhamento anterior. Elas receberam um retreinamento no dia 19 de abril de 2012, sendo orientadas sobre como proceder com o questionário em papel e o digital, no computador. A responsável pelo retreinamento foi a doutoranda Janaina Santos.

2.1.8.5 Treinamento e seleção para administração do deutério

Para essa função, apenas uma pessoa foi capacitada, recebendo um treinamento do tipo teórico-prático, que ocorreu do dia 19 ao dia 26 de abril de 2012, sob responsabilidade da doutoranda Helen Castillo. Primeiramente, foram ensinadas as técnicas de coleta de saliva, de cálculo de Índice de Massa Corporal e de administração

do deutério. A seguir, foi realizada demonstração prática com cada uma das profissionais, sendo selecionadas aquelas que apresentaram melhor desempenho durante o treinamento.

2.1.8.6 Treinamento e seleção para a operacionalização do Photonic Scanner

O treinamento para a operacionalização do equipamento ocorreu durante o dia 2 de maio de 2012, nos turnos da manhã e da tarde, sob responsabilidade do doutorando Leonardo Pozza. Entre os cinco profissionais que participaram do treinamento, foram selecionados os dois que apresentaram melhor desempenho no período. Maiores detalhes desse treinamento são encontrados no Manual de instruções (ver Anexo XV).

2.1.8.7 Treinamento e seleção para a realização do ultrassom de carótida

O treinamento consistiu em orientações sobre a técnica utilizada na realização do procedimento e ocorreu entre os dias 24 e 25 de abril de 2012, sob responsabilidade dos doutorandos Giovanny Araújo, Carolina Vianna e Rogério Linhares. Participaram do treinamento três candidatas ao preenchimento de duas vagas, e foram selecionadas as duas que apresentaram melhor desempenho. Maiores detalhes são encontrados no manual de instruções do treinamento (ver Anexo XVI).

2.1.8.8 Treinamento e seleção para a realização do ultrassom abdominal

O treinamento para a realização do ultrassom abdominal ocorreu no período do dia 03 ao dia 15 de maio, nos turnos da manhã e da tarde, e consistiu em orientações sobre a técnica para a realização da medida. Maiores detalhes são encontrados no Manual de instruções (ver Anexo XVII). Participaram do treinamento três candidatas ao preenchimento de duas vagas, e foram selecionadas as duas que apresentaram melhor desempenho. O doutorando Giovanny Araújo foi o responsável pelo treinamento.

2.1.8.9 Treinamento e seleção para a realização da medida de velocidade da onda de pulso (VOP)

O treinamento teve início quando o trabalho de campo já estava em andamento, ocorrendo nos dias 20 e 21 de julho, nos turnos da manhã e da tarde. Participaram do treinamento duas técnicas em radiologia, que já trabalhavam no estudo realizando o ultrassom de carótida e abdominal. Dessa forma, elas continuariam exercendo a função anterior e, no turno inverso, a medida do VOP. A doutoranda Carolina Vianna foi responsável pelo treinamento.

2.1.8.10 Treinamento e seleção para a operacionalização do BodPod

O treinamento para operacionalização do BodPod ocorreu no dia 2 de maio, nos turnos da manhã e da tarde. Participaram da capacitação duas profissionais pré-selecionadas por já terem trabalhado nessa função, em acompanhamento anterior. A descrição detalhada desse treinamento é encontrada no manual de instruções (ver Anexo XII). As responsáveis por sua realização foram as doutorandas Silvana Paiva e Gabriela Callo.

2.1.8.11 Treinamento para a operacionalização do DXA

Profissionais pré-selecionados, por já terem trabalhado em outro acompanhamento exercendo a mesma função, foram submetidos a um treinamento teórico-prático, de forma a recapitular a técnica de tomada de medida e de calibração (ver Anexo XIII). O treinamento ocorreu no dia 2 de maio, nos turnos da manhã e da tarde, sob responsabilidade da doutoranda Renata Bielemann.

2.1.8.12 Treinamento seleção para realização da espirometria

O treinamento para o teste de função pulmonar ocorreu no dia 24 de abril, nos turnos da manhã e da tarde. O treinamento consistiu em orientações sobre o funcionamento do espirômetro e demonstração de como utilizá-lo. Desse modo, foi observado o desempenho de cada profissional na realização do teste. Dentre estes, cinco

concorreram ao preenchimento de duas vagas. Os responsáveis pelo treinamento foram os doutorandos Fernando Wehrmeister e Fábio Figueira.

2.1.8.13 Treinamento e seleção para a realização da coleta de sangue

Para a coleta de sangue, foram selecionadas sete avaliadoras que já haviam trabalhado em outros acompanhamentos, exercendo a mesma função. Nesse caso, não houve necessidade de treinamento.

2.1.8.14 Treinamento e seleção do responsável pela acelerometria

A preparação dos acelerômetros ficou sob responsabilidade do profissional que havia trabalhado em um acompanhamento anterior. Não houve necessidade de treinamento, visto que o profissional já estava suficientemente capacitado.

Abaixo, é apresentado um quadro com as funções e as vagas para as funções:

FUNÇÕES	VAGAS
Recepção	4
Fluxo área dos questionários	2
Fluxo área dos equipamentos	2
Entrevistadoras	8
Psicólogas	6
Monitora do QFA	2
DXA	2
BodPod	2
Photonic	2
Ultrassom de carótida	2
Ultrassom abdominal	3
Espirometria	2
Coleta de sangue	2
Acelerometria	1+ 2 <i>motoboys</i>
VOP	2
Deutério	1
TOTAL	45

Figura 1 – Quadro de cargos, funções e vagas para as respectivas funções

2.1.9 Estudo-piloto

No dia 29 de maio de 2012, foi realizado o estudo-piloto que serviu para a validação prévia de toda a logística e do funcionamento da clínica da coorte de 1982, tendo como responsáveis os coordenadores, pesquisadores, supervisora de campo e doutorandos.

Os profissionais aprovados e selecionados para trabalharem no acompanhamento foram divididos em dois grupos, para que, em um momento, servissem de “participantes da coorte”, para as entrevistas e exames corporais, e, em outro, fossem os responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo ao incluir todas as etapas, desde a chegada da pessoa à clínica, passando pela leitura do TCLE (ver Anexo III), até a realização dos exames e dos questionários. O piloto permitiu também que fosse estimado o tempo gasto para a realização de todas as medidas.

2.2 Trabalho de campo

O trabalho de campo teve início no dia 4 de junho de 2012, no turno da manhã, às 8h, na clínica situada nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. O atendimento era realizado das 8h às 14h (turno da manhã) e das 14h às 20h (turno da tarde).

2.2.1 Logística da Coorte 82 na Clínica do CPE

Os participantes eram contatados por aparelhos de telefone e convidados a comparecerem no centro de pesquisas com dia e hora marcados. Havia uma pessoa responsável por fazer estes agendamentos.

Inicialmente, eram agendados dezesseis adolescentes por dia (oito para cada turno de trabalho). Esse número foi sendo testado e aumentou gradativamente até chegar a quinze agendamentos por turno.

Ao chegar na clínica, a pessoa era atendida na recepção, um ambiente estruturado para essa finalidade. Nesse momento, era-lhe solicitado um documento para a certificação de que se tratava de um participante da coorte de 82. Fazia-se, então, a checagem do nome com a planilha de agendamentos (ver Anexo I). Caso a pessoa não

portasse documento, perguntava-se o nome completo da mãe, para que este fosse conferido em um banco de dados disponível num dos computadores da recepção. Após a conferência dos dados, a pessoa recebia um crachá de identificação que continha o nome e um código de barras com o ID do participante, e este deveria ser usado durante todo o tempo de permanência no local. Além de identificar o jovem, o crachá mostrava todos os locais pelos quais o indivíduo deveria passar, garantindo, dessa maneira, que todos os questionários fossem respondidos e os exames, realizados. Após a entrega do crachá, a recepcionista entrava em contato com a responsável pelo fluxo dos questionários, para ela disponibilizasse uma entrevistadora. Por conseguinte, a pessoa era encaminhada para a entrevistadora juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – existiam dois tipos de TCLE: do subestudo do deutério (ver Anexo II) e do restante da amostra (ver Anexo III).

A entrevistadora fazia a leitura do TCLE, para a pessoa estar ciente dos procedimentos. Ao final, no caso de participante do sexo feminino, eram feitas perguntas sobre gravidez. Na confirmação ou suspeita de gravidez, a participante não deveria fazer alguns exames. Até a metade do acompanhamento as gestantes só deveriam fazer as entrevistas; no entanto, essa regra foi alterada. Com efeito, foi decidido pela coordenação que as gestantes fariam, além das entrevistas, a medida de ultrassom de carótida, a medida de altura, a medida de altura sentada e a de pressão arterial. No final do TCLE, constava uma lista com os procedimentos que seriam realizados. Ao lado, havia um espaço para que o participante marcasse um “X” naqueles itens sobre os quais estivesse de acordo, no que diz respeito a sua realização. Se a pessoa se recusasse ou relatasse possuir impedimento qualquer (critério de exclusão para determinado exame), o doutorando de plantão era chamado para tentar reverter a recusa ou, em caso contrário, assinalar tal ocorrido no crachá. Os seguintes códigos eram utilizados pelos doutorandos:

R = recusa

G = grávida

PG = possível gravidez

CE = critério de exclusão

A = no caso de a gestante realizar a altura.

A clínica foi dividida em duas partes: uma para a realização de exames; outra para a aplicação dos questionários. Cada parte era controlada por uma pessoa que portava uma planilha para controle do fluxo dos questionários e dos equipamentos. Assim sendo, após a assinatura do TCLE, o indivíduo era conduzido a uma das responsáveis pelo fluxo, de modo que esta o encaminhasse para as entrevistas ou para os equipamentos, conforme sua disponibilidade.

Nas entrevistas eram aplicados os instrumentos: questionário geral, questionário confidencial, QFA, M.I.N.I. e QI - WAIS. Na parte dos equipamentos eram realizados os seguintes exames: pleismografia (BodPod), densitometria (DXA), avaliação das dimensões corporais (Photonic Scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, ultrassom abdominal, coleta de sangue, antropometria (pregas cutâneas subescapular e tricipital; circunferência da cintura; perímetro braquial; altura e altura sentado), dinamometria, velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial. A ordem com que os participantes realizavam as etapas (questionários ou equipamentos) era controlada pelas responsáveis pelo fluxo na clínica.

Para as entrevistas eram destinadas sete salas, constituindo-se quatro para os questionários geral e confidencial e três para avaliação de saúde mental. Havia ainda uma sétima sala, destinada ao questionário de frequência alimentar (QFA). O QFA era autoaplicado no computador e supervisionado por uma monitora. Não havia ordem para a realização das entrevistas.

Para a realização dos exames, o participante era conduzido pela responsável pelo entretenimento (recreacionista) até um vestiário, para trocar sua roupa por aquela apropriada aos exames. Além da roupa, era necessária a retirada de qualquer objeto de metal. Todos os pertences dos participantes eram guardados em armários com chaveados. A chave ficava na posse do participante durante todo o seu percurso na clínica.

Dentro de cada sala dos equipamentos, havia uma ficha para anotações, denominada “Diário de campo”. Nessa ficha, eram anotadas as intercorrências que seriam, posteriormente, de interesse dos responsáveis e do estudo. Por exemplo, na sala do Photonic, havia registros no diário de campo sobre discrepâncias na medida da circunferência da cintura, além do que era considerado relevante. Na antropometria, os registros eram feitos se a coleta de medidas fosse realizada no braço contrário ao protocolo. No DXA, a ocorrência mais comum era em relação a existência de *piercings* em alguma parte do corpo e não poder realizar a medida no corpo inteiro, ou em caso de

o adolescente ser obeso ou muito alto, de forma que seu corpo ultrapassasse os limites da cama do aparelho. Na sala de coleta de sangue, havia uma em planilha Excel, para anotação dos coletores, sobre os casos de desmaio, acesso venoso ruim, pouca amostra sanguínea, etc. Na sala do ultrassom, havia uma ficha técnica própria (ver Anexo IV), a qual a responsável pela coleta tinha de preencher para todos os exames realizados.

O tempo médio que os participantes permaneciam na clínica era de 3 horas e 30 minutos. No Quadro 2, são apresentadas as médias de tempo gastos em cada estação.

ESTAÇÃO	TEMPO MÉDIO
Equipamentos	1 h 9 min
BodPod	10 min
DXA	15 min
Photonic	5 min
Ultrassom de carótida	11 min
Sangue	6 min
Espirometria 1	6 min
Espirometria 2	6 min
Antropometria e pressão arterial	10 min
Questionários	1 h
Geral	20 min
Confidencial	8 min
QFA	14 min
Testes Psicológicos	18 min

Figura 2 – Quadro de tempo médio que os participantes permaneciam na clínica

Antes de deixar a clínica, o participante recebia uma ajuda de custo por sua participação (R\$ 50,00) e assinava um recibo do valor (ver Anexo VIII). Em algumas situações, o jovem solicitava um atestado para comprovar falta na escola, trabalho, cursinho, etc., o qual era prontamente fornecido. Esse documento (ver Anexo IX) ficava à disposição na recepção e era assinado pela supervisora de campo.

2.2.2 Informações sobre os exames realizados

2.2.2.1 Bod Pod

O aparelho servia para medir a composição corporal. Na sala, antes do exame, eram obtidas medidas de altura e de peso do participante, e ambos eram anotados no crachá, para que tais dados fossem utilizados em outros equipamentos, como o DXA e a espirometria. Para a medida da composição corporal, era necessário que o participante permanecesse dentro do aparelho, uma câmara fechada, por alguns segundos, sem se mexer. Era obrigatório o uso de uma touca de natação.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou provavelmente grávidas com mais de dois meses sem período menstrual.



Participante da coorte dentro do aparelho (Bod Pod),
segundos antes de iniciar o exame.

2.2.2.2 DXA

O aparelho é utilizado para obter medidas de composição corporal. Para tal exame, o indivíduo deitava sobre uma cama anexa ao aparelho e era realizado um escaneamento de seu corpo (fêmur, coluna e corpo inteiro). No aparelho, o uso de objetos de metal poderia interferir no resultado da medida. Portanto, o participante era orientado para retirar possíveis objetos de metal que pudesse portar.

Critério de exclusão antes do teste: Grávidas, participantes com peso superior a 120 kg e indivíduos com altura que não fosse dentro dos limites inferiores e superiores da varredura (aprox. 1,92 m).

Critério de exclusão pós-teste: Indivíduos com peças de metal no corpo, em algum segmento (placas, pinos), foram excluídos do exame de corpo inteiro. Participantes com peças de metal poderiam ser excluídos dos exames de coluna lombar e de fêmur duplo, a depender da localização da peça. Participantes cuja intervenção cirúrgica alterou a estrutura anatômica de algum segmento do esqueleto (por exemplo, a cabeça do fêmur fixada ao acetábulo), de forma a afetar a normalidade dos pontos avaliados, foram excluídos das análises de densitometria, mas não das de composição.



Participante da coorte realizando o exame no DXA

2.2.2.3 Photonic Scanner

O aparelho fornece uma imagem 3D com as medidas de circunferência corporal. Para realizar o exame, a pessoa entrava numa câmara escura e deveria permanecer na posição indicada, sem se mexer, por alguns instantes. No aparelho, o uso de qualquer tecido no corpo que não fosse a roupa fornecida pela pesquisa atrapalhava a formação da imagem 3D e das medidas de circunferência.

Critério de exclusão: Gravidez e impossibilidade de manter-se em pé, como paraplegia, parálisia, etc.



Participante da coorte relaizando exame no *photonic scanner*.

2.2.2.4 Ultrassom de carótida

Através do ultrassom, faz-se uma varredura das carótidas. O exame é realizado com a pessoa deitada sobre uma maca, com a cabeça posicionada para o lado, para ser possível o acesso às artérias. A medida era realizada nos dois lados: o esquerdo e o direito.



Técnico realizando o ultrassom de carótida no participante da coorte.

2.2.2.5 Ultrassom Abdominal

O exame mede a gordura abdominal subcutânea. O procedimento era realizado com a pessoa deitada sobre uma maca, com o abdômen voltado para cima. A medida era extraída da altura do abdômen.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou que tivessem dado à luz nos três meses anteriores à entrevista.



Técnico realizando o ultrassom abdominal no participante da coorte.

2.2.2.6 Antropometria e dinanometria

A antropometria compreendia a aferição de algumas medidas corporais (altura em pé e sentada; pressão arterial; circunferência braquial e da cintura; pregas cutâneas tricipital e subescapular; dinamometria). Maiores detalhes sobre as técnicas de medidas são encontrados no Manual de instruções (ver Anexo XVIII).

Critério de exclusão da antropometria: Gravidez e período pós-parto até três meses, exceto para altura sentada, teste que era realizado. As demais medidas não eram feitos com deficientes físicos e/ou mentais que não entendessem as orientações para a realização das medidas. Aqueles que não conseguissem ficar em posição ereta não realizavam os testes de peso e de altura. Indivíduos que excedessem os valores máximos dos aparelhos também eram excluídos. A capacidade da balança é de 150 kg e do

estadiômetro, de 2 metros. No caso da altura sentada, o valor mínimo para ser medido era de 141 cm.

Critério de exclusão da dinamometria: Indivíduos com parte de pelo menos um dos membros superiores amputados não fizeram avaliação do respectivo membro. Participantes com um dos braços ou dedos quebrados não fizeram avaliação do respectivo membro superior. Um pulso torcido ou outra lesão sobre a qual o participante relatassem dor, em qualquer segmento de um dos braços, não permitia que fizesse o exame do respectivo braço.



Antropometrista aferindo medidas em participante da coorte.

2.2.2.7 Deutério

Com o objetivo de avaliar a água corporal total, uma subamostra de 200 pessoas foi necessária para compor o subestudo do deutério. Durante o agendamento do participante, era perguntado o seu peso, para que este fosse utilizado na preparação do deutério (2 ml de água por kg de peso e 0,05 ml de deutério por kg de peso). Uma ficha era preenchida com informações de antropometria do adolescente, horário de administração do deutério e horário e endereço da segunda coleta (ver Anexo X).

Quando a pessoa chegava à sala do deutério, era realizada a primeira coleta de saliva e, logo após, era administrado o deutério. Posteriormente, de acordo com as medidas antropométricas coletadas na clínica, era calculado o IMC do indivíduo e, se o índice fosse $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, a segunda coleta de saliva deveria ser realizada 5 horas após a primeira. Se o IMC fosse menor que 30 kg/m^2 , a segunda coleta deveria ser realizada 4

horas após a primeira. Era solicitado que o participante não ingerisse nenhum tipo de líquido ou alimento durante 30 minutos antes das duas coletas.

A segunda coleta era obtida no domicílio do participante. Para tanto, uma pessoa responsável por essa função deslocava-se até sua residência. Nos casos em que a segunda coleta não pudesse ser realizada, devido à insuficiente quantidade de saliva coletada ou outro motivo qualquer, era feito contato e agendada outra data para serem realizadas as coletas em seu domicílio.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou provavelmente grávidas, pessoas que não residissem na cidade de Pelotas, pessoas que apresentavam retardo mental que viesse a comprometer sua composição corporal e doenças congênitas.



Equipe do deutério.

2.2.2.8 Espirometria

O exame servia para medir a capacidade pulmonar. A espirometria era realizada em duas etapas, antes e depois do uso do broncodilatador (salbutamol 400 mcg). Era necessário um intervalo de 15 minutos entre a primeira e a segunda sequência de sopros. Para esse exame, a pessoa deveria estar sentada e, de acordo com a orientação da técnica responsável, soprar no espirômetro.

Critério de exclusão: Tuberculose pulmonar em tratamento no momento; internação por problemas no coração; cirurgia torácica ou abdominal nos últimos 3 meses; gestação; doença do coração; cirurgia nos olhos (ou deslocamento de retina) nos últimos 3 meses.

Casos especiais:

- As mulheres com cesariana ou parto normal, com realização de episotomia, nos últimos três meses, e mulheres com possível gravidez (PG) constituíam critério de exclusão para a espirometria.
- Indivíduos com retardo mental constituíam critério de exclusão para realização de espirometria.



Participante da coorte realizando espirometria.

2.2.2.9 Coleta de sangue

A coleta era feita através de sistema fechado (a vácuo) e com o indivíduo deitado sobre uma maca. Eram coletados cinco tubos, totalizando 20 ml de sangue. A ordem de coleta era: (1) Tubo com gel e ativador de coágulo: 5 ml; (2) Tubo com citrato de sódio: 2 ml; (3) Tubo com EDTA: 4 ml; (4) Tubo com gel e ativador de coágulo: 5 ml; (5) Tubo com EDTA: 4 ml. O sangue coletado era levado para o laboratório de processamento no andar acima da Clínica do CPE.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas

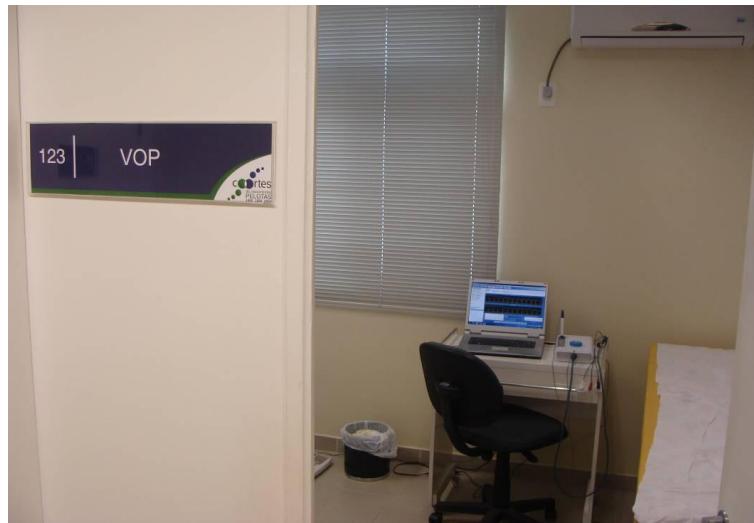


Laboratório de processamentos.

2.2.2.10 A velocidade da onda de pulso (VOP)

A velocidade da onda de pulso (VOP) é uma medida direta da rigidez das artérias carótida e femoral e é obtida através de um aparelho de ultrassom portátil. Dessa forma, a pessoa, deitada sobre uma maca, deve ficar em posição que proporcione melhor acesso às artérias. O exame é rápido e indolor.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas.



Sala do VOP.

2.2.2.11 Acelerometria

A rotina diária da acelerometria funcionava desta forma: diariamente, a planilha de agendamentos referente a cada turno era enviada para o responsável pela acelerometria. Com o ID e iniciais do nome do participante, o aparelho era configurado em um *software* e, depois de ativado para uso, era levado à recepção, a fim de ser colocado no pulso de cada participante. O aparelho era colocado ao lado do braço não dominante e com os pinos voltados para os dedos. O indivíduo recebia orientação sobre a utilização durante as 24 horas do dia, inclusive no banho, para dormir e em qualquer outra atividade. Juntamente com o aparelho, era entregue um manual de instruções básico e rápido, no qual constavam os números de telefone de contato, em caso de dúvidas quanto à utilização do monitor. Após a colocação do aparelho, era explicado o uso e entregues as instruções. A recepcionista registrava, então, em planilha específica, a data, a hora, o número de identificação do acelerômetro, um número de telefone para contato e o local para a coleta do monitor. Depois desse procedimento, o responsável pela acelerometria preparava uma planilha de coleta que era entregue aos coletores (motoqueiros), para a busca dos aparelhos no local e horário marcados previamente. Essa planilha era entregue aos coletores um dia antes das coletas. Nesse sentido, eles eram orientados, de modo a saberem que o acelerômetro deveria ser retirado do pulso pelo coletor, sempre que possível. Após a coleta e a chegada do acelerômetro à Clínica do CPE, eram iniciados os procedimentos de *download* dos arquivos com os registros contidos nos monitores. Posteriormente ao *download*, o acelerômetro era colocado para carregar sua bateria e, ao atingir o mínimo de 85% de carga, era disponibilizado para uso novamente.

Critério de exclusão: Grávidas, possíveis grávidas (participantes com grande atraso menstrual, que tinham quase certeza de estarem grávidas, a ponto de já terem modificado o seu comportamento na rotina diária, apenas faltando confirmação por exame – diferente das PGs para os exames); moradores de fora de Pelotas, que não estariam na cidade por tempo superior a uma semana; participantes com endereços de Pelotas, que estavam partindo para viagem de trabalho ou de férias, quando compareceram à clínica, e sem prazo para retorno; participantes cujo trabalho impedisse a utilização do acelerômetro na rotina diária (mecânicos, padeiros); deficientes físicos (amputados, cadeirantes).



Participante da coorte utilizando celerometro.

2.3 Instrumentos de pesquisa

2.3.1 Questionário geral

O questionário geral (ver Anexo XI) do acompanhamento dos 30 anos era constituído de 587 questões e dividido em 21 blocos, que abordavam diversos temas:

BLOCO A – Família e Moradia

BLOCO B - Consultas

BLOCO C – Hospitalização

BLOCO D – Medicamentos

BLOCO E – Saúde da Mulher

BLOCO F – Doença Respiratória

BLOCO G – Fraturas

BLOCO H – Acidentes e violência

BLOCO I – Atividade Física

BLOCO J – Eventos Estressores

BLOCO K – Composição Familiar

BLOCO L – Morbidade dos Pais

BLOCO M - Casamento

BLOCO N – Fumo

BLOCO O – Imagem Corporal
BLOCO P – Segunda Geração
BLOCO Q – Escolaridade
BLOCO R – Trabalho
BLOCO S – Escala Social e Renda
BLOCO T – Alimentação e Álcool
BLOCO U – Saúde Mental

2.3.2 Testes psicológicos

O questionário denominado M.I.N.I. (ver Anexo XII), composto por 75 questões, e o WAIS-III, que mede o Q.I., eram aplicados por psicólogas.

2.3.3 QFA

O QFA, composto por 88 itens alimentares (ver Anexo XIII), foi desenvolvido com base nos questionários alimentares de outros acompanhamentos, em versão eletrônica e autoaplicado. O questionário, diferentemente dos outros acompanhamentos era semiquantitativo, ou seja, continha as porções de consumo padronizadas e a frequência de consumo fechada/categorizada. Foram inseridas fotos com as porções médias de cada alimento, com o objetivo de tornar o *layout* do questionário mais atraente.

2.3.4 Questionários confidenciais

Os questionários confidenciais eram preenchidos pelos participantes imediatamente após o término do questionário geral. A versão para os homens era composta por 56 questões (ver Anexo XIV) e a versão para as mulheres continha 57 (ver Anexo XV), sendo esta última referente a ter ou não prótese de silicone.

2.4 Manuais de instruções

Os manuais de instruções do estudo serviam como guia e apoio para os entrevistadores e responsáveis dos equipamentos. Eles eram sempre utilizados nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no computador, quanto para esclarecer os critérios de exclusão de exames, erros dos equipamentos, etc. Exemplares ficavam em cada sala de entrevista.

- ✓ Manual questionário geral e testes psicológicos
- ✓ Acelerometria
- ✓ Antropometria
- ✓ BodPod
- ✓ DXA
- ✓ Espirometria
- ✓ Photonic
- ✓ Pressão arterial
- ✓ Dinamometria
- ✓ Ultrassom de carótidas
- ✓ Ultrassom abdominal

2.4.1 Modificações nas instruções durante o campo

Durante o trabalho de campo foram realizadas alterações e acréscimos ao manual, devido a situações não previstas durante o campo. Foi elaborada uma errata e anexada ao manual de instruções.

2.5 Estratégias de busca dos participantes durante o trabalho de campo

Algumas estratégias de busca foram utilizadas no decorrer do trabalho para aqueles que não haviam sido encontrados/contatados ou que não compareceram à Clínica do CPE após contato telefônico (agendamento).

- ✓ A partir de 31 de agosto foram enviados rastreadores (*motoboys*) aos endereços antigos.
- ✓ A partir de 24 de agosto foi iniciada a busca *on-line* (Facebook e Google).

- ✓ A partir de 24 de outubro foram colocados cartazes em todas as linhas de ônibus e em vários locais da cidade, tais como: universidades, postos de saúde, supermercados, postos de gasolina, etc.
- ✓ A partir de 1.º de junho foram realizadas chamadas em alguns meios de comunicação: RBS, TV Nativa no Jornal 12 horas, Rádio Cultura e Rádio Pelotense.

2.6 Alterações na equipe no decorrer do trabalho de campo

No decorrer do trabalho de campo, algumas mudanças foram necessárias, apresentadas a seguir.

A equipe da psicologia sofreu algumas alterações durante o trabalho de campo, devido ao número insuficiente de profissionais capacitadas para a função. Somente três das seis vagas foram preenchidas em seu início. Além disso, uma profissional foi dispensada no decorrer do trabalho, sendo necessária a realização de um novo processo seletivo para o preenchimento do quadro de funcionários.

Para a seleção, realizou-se um treinamento com quatro candidatas, que ocorreu nos dias 4, 5 e 6 de junho. Ao final, houve duas selecionadas.

Foi necessária a realização de outro treinamento, para o preenchimento de mais duas vagas, o qual ocorreu nos dias 13, 14 e 15 de junho, com a participação de quatro candidatas. Ao final do treinamento, completou-se o quadro de funcionários. Dessa forma, somente a partir do dia 18 de junho obteve-se a equipe completa de psicólogas.

Solicitaram dispensa durante o campo:

- 1 psicóloga.
- 1 entrevistadora.
- 1 responsável pela espirometria
- 1 responsável pelo VOP.

Foram realizados novos treinamentos, visando ao preenchimento dessas vagas.

Foram dispensadas:

- 2 psicólogas

- 1 responsável pelo fluxo.

Não foi necessário o preenchimento dessas vagas, tendo em vista que a partir de novembro a clínica passou a funcionar em um turno de 6 horas: um dia pela manhã, das 8 às 14 horas, e outro à tarde, das 14 às 20 horas.

Foram mantidas as equipes que passaram a trabalhar em dias alternados. No início de janeiro, ficou apenas uma equipe trabalhando de terça a sábado, durante as tardes, das 14 às 20 horas. O trabalho de campo foi finalizado no dia 28 de fevereiro de 2012.

2.7 Recursos materiais e infraestrutura

2.7.1 Infraestrutura

A clínica funcionou nas dependências do prédio anexo ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas Amilcar Gigante.

2.7.2 Mobília

2.7.2.1 Sala (QG) da coorte de 1982

Nesse ambiente, contava-se com 2 arquivos de metal, 1 mesa redonda, 3 mesas de escritório, 8 cadeiras, 4 computadores, 1 impressora, 2 armários de madeira com chave, 1 armário de metal com chave, 2 lixeiras, 2 quadros com ímã e 9 estantes-prateleiras de metal.

2.7.2.2 Clínica do CPE



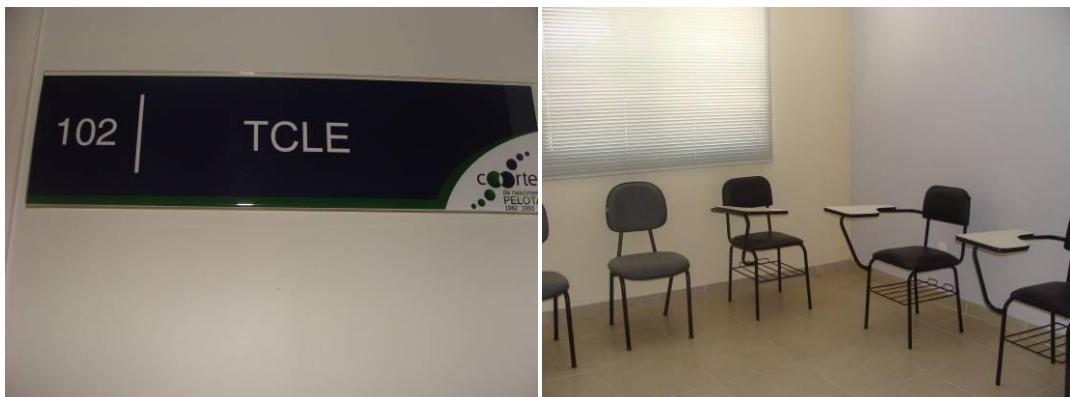
Sala de espera: 15 assentos estufados, um *rack* com televisão, um DVD, revistas e jornais.



Recepção: 2 mesas de escritório, 3 cadeiras, 1 balcão e 2 telefones.



Sala da equipe: 5 cadeiras estufadas, 3 mesas de escritório, 1 lixeira, 1 painel de metal e 1 telefone.



Sala do TCLE: 8 cadeiras de braço.



Sala de entrevistas: 1 mesa de escritório, 2 cadeiras estufadas e 1 para o confidencial.



Sala QFA: 6 computadores, 2 mesas para os computadores, 7 cadeiras estufadas.



Entretenimento: 3 computadores, 1 rack, com 1 televisão de 42' e 1 DVD, almofadas, pufes e 1 tapete, 3 cadeiras estufadas, 3 cadeiras para os computadores, 1 mesa para os computadores, 3 bancos de madeira, 1 geladeira, 1 mesa redonda, armários planejados



Espaço do fluxo 1: 1 computador, 1 mesa de escritório, 1 telefone e 1 cadeira.



Espaço do fluxo 2: 1 mesa de escritório, 1 telefone e 1 cadeira.



Sala da Acelerometria: 3 computadores, 2 mesas de escritório, 1 telefone e 1 cadeira.



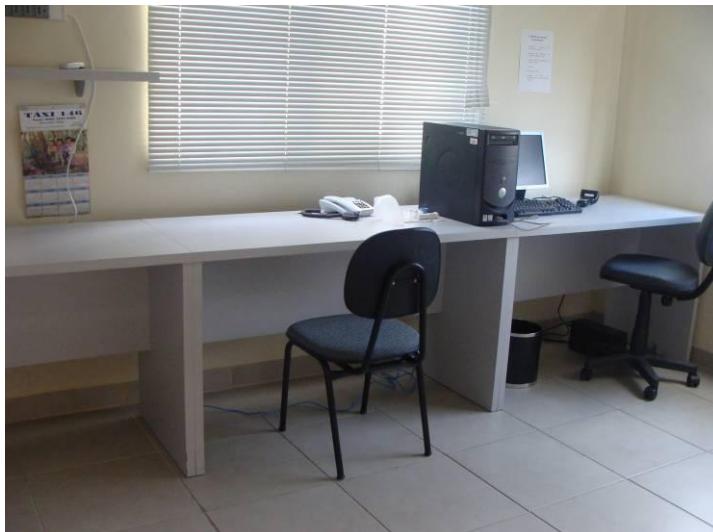
Sala da Antropometria: 2 aparelhos de pressão, 2 fitas, 1 estadiômetro para altura sentada, 3 plicômetros, 1 paquímetro, 1 dinamômetro, 4 mesas de escritório, 1 armário, 4 cadeiras, 1 lixeira, 1 netbook, 1 telefone e 1 balança.



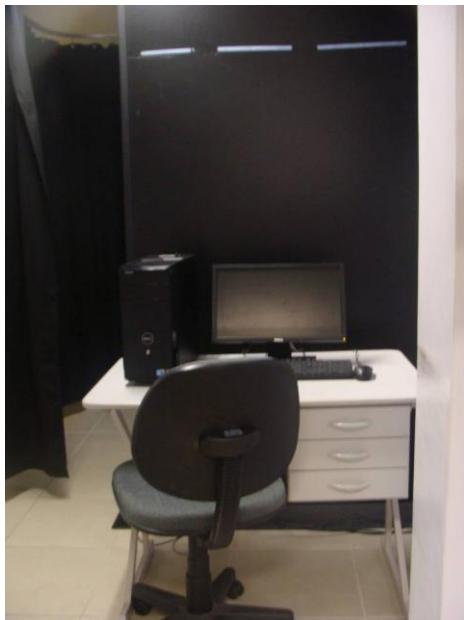
Sala do BodPod: o aparelho (BodPod), 1 mesa, 2 cadeiras, 1 armário, 1 balança, 1 netbook, 1 telefone e 1 lixeira.



Sala do DXA: 5 cadeiras, 1 armário, 1 netbook, 1 computador, o aparelho (DEXA), 1 mesa de escritório, 1 telefone, 1 lixeira e 1 impressora.



Sala da Espirometria: 4 cadeiras, 3 mesas de escritório, 1 computador, 1 telefone, 1 armário, 1 espirômetro e 1 lixeira.



Sala do Photonic: 1 cadeira, 1 mesa de escritório, 1 armário, 1 aparelho (Photonic), 1 telefone e 1 lixeira.



Sala do Ultrassom abdominal e de carótidas: 2 equipamentos de ultrassonografia, 1 cama, 1 escada, 1 armário, 3 cadeiras, 1 mesa de escritório, 1 telefone, 1 lixeira e 1 luminária.



Sala da coleta de sangue: 1 maca, 1 escada, 7 cadeiras, 2 mesas de escritório, 1 armário de duas portas, 4 lixeiras, 1 armário (prateleiras), 1 armário com gavetas, 1 *netbook*, 1 computador, 1 geladeira, 1 telefone e 1 lixeira.



Sala dos freezers: A sala anexada ao laboratório contava com 4 freezers verticais -80 °C, 3 freezers horizontais -20 °C, 2 freezers horizontais -40 °C, 1 freezer horizontal 4 °C e 2 freezers verticais -20 °C.



Laboratório: 2 mesas de escritório, 2 computadores, 3 bancadas de granito, 1 pia de granito, 3 estantes de ferro (1 na sala dos *freezers*), 4 armários de madeira, 1 balcão aéreo, 3 cadeiras estofadas com rodinhas, 7 cadeiras estofadas sem rodinhas, 2 telefones, 3 banhos Maria, 1 vórtex, 1 medidor de pH de bancada, 1 balança analítica, 1 agitador magnético, 2 centrífugas para 12 tubos de 15 ml (1 do laboratório e 1 do deutério), 1 centrifuga refrigerada para 28 tubos de 15 ml, 1 centrifuga refrigerada para 8 tubos de 15 ml, 1 centrifuga refrigerada para 12 tubos de 15 ml e 1 geladeira.

2.7.3 Informações sobre os equipamentos

BodPod

O BodPod® Gold Standard – Body Composition Tracking System – é um pleismógrafo que calcula o volume corporal dos indivíduos através do deslocamento de ar.

Photonic Scanner

O Photonic Scanner TC^{2®} captura imagens 3D altamente precisas da superfície corporal em até 10 segundos.

DXA

Densitômetro Ósseo com Raio-X baseado em enCORE (modelo Lunar Prodigy – marca GE Healthcare[®]) que avalia a composição corporal através da atenuação de raios X pelos diferentes tecidos do corpo.

Ultrassom

O aparelho de ultrassom do modelo Xario é um sistema para diagnóstico digital, “Premium Compact”, fabricado pela Toshiba.

Espirômetros

Espirômetro nd EasyOne, espaçador 600 ml, broncodilatador *spray* (salbutamol 400 mcg *spray*) e bocal descartável para a avaliação da capacidade pulmonar.

Acelerômetros

O monitor de atividade física utilizado foi o GENEActiv[®] (Gravity Estimator of Normal Everyday Activity), o qual coleta a aceleração na forma triaxífera (eixos x, y e z), com posicionamento de uso no punho e à prova de água.

Antropometria

Estadiômetro desmontável (alumínio e madeira), com precisão de 0,1 cm, banco de madeira com 75 cm de altura, para a aferição da altura sentada, fita métrica inextensível, com precisão de 0,1 cm, plicômetro CESCORF científico, com precisão de 0,1 mm, e dinamômetro da marca JAMAR PLUS.

Pressão arterial

Aparelho de pressão arterial automático, modelo HEM-705CPINT, com manguitos de braço da marca Omron. Um manguito para pessoas de peso normal e outro para obesos.

VOP

O exame da velocidade da onda de pulso (VOP) é realizado através de um aparelho de ultrassom portátil da marca Sphyngmocor.

2.8 Estrutura da equipe responsável

Estrutura de cargos

A coordenação geral do Estudo de Coorte de Nascimentos de 1982, em Pelotas (RS), é de responsabilidade dos professores Cesar Victora e Fernando Barros. O acompanhamento dos 30 anos foi coordenado pelos professores Bernardo Horta e Denise Gigante. A supervisão geral e coordenação do trabalho de campo ficaram a cargo das secretárias Juliana Barenco e Fabiana de Souza Pereira, contando com a colaboração dos doutorandos, que através de escala realizavam plantões diários.

Reuniões de trabalho

A equipe de pesquisadores, supervisora, colaboradores e doutorandos tinha reuniões semanais ou quinzenais para a discussão de estratégias de logística e busca de jovens, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização do trabalho de campo.

Equipe

Ao longo do trabalho de campo, reuniões com a equipe de trabalho foram realizadas com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura, etc. Em geral, as reuniões eram feitas pela supervisora do trabalho de campo (Fernanda Mendonça).

Confraternizações

Foram promovidas quatro confraternizações com toda a equipe de pesquisa. O objetivo principal desses encontros era manter uma integração entre o grupo em um momento informal. Em tais momentos, todos eram informados sobre o andamento do estudo.

2.9 Controle de qualidade

Não foi feito controle de qualidade.

2.10 Banco de dados

A equipe de Banco de Dados, composta por Cauane Blumenberg (Gerente Geral de Banco de Dados), Janaína Vieira dos Santos Motta (Gerente de Dados da Coorte 1982), Leonardo Pozza dos Santos e Giovanny Vinicius Araújo de França, ficou responsável por diversas atividades, tais como:

1. Implementação dos blocos no *software* Pendragon visando a coleta de dados;
2. Programação/desenvolvimento de *scripts* para pré-processamento dos dados;
3. Extração dos dados armazenados no servidor de entrevistas;
4. Pré-processamento de dados através dos *scripts* desenvolvidos;
5. Pós-processamento de dados através dos *scripts* desenvolvidos;
6. Tratamento de inconsistências geradas ao longo do campo;
7. Elaboração e entrega dos blocos finais, prontos para análise epidemiológica.

Após a elaboração dos blocos para entrevista em papel, todos foram implementados em um *software* proprietário, específico para coleta de dados, chamado Pendragon. Esse sistema permitiu a coleta de informações através de *netbooks*. Todas as entrevistas eram armazenadas em um servidor específico.

A programação de *scripts* para pré-/pós-processamento foi feita no ambiente de desenvolvimento do próprio *software* estatístico STATA. Nesse mesmo programa, foram aplicados os diversos *scripts* para tratamento de dados e também de inconsistências.

2.11 Aspectos financeiros

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo de um dos pesquisadores e do setor financeiro do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. A supervisora de campo informava mensalmente ao financeiro o total a ser pago para cada membro da equipe. A equipe de entrevistadoras recebia salários mensais fixos, enquanto que *motoboys*, entre outros, recebiam salários de acordo com a produção. No Anexo 41, disponibiliza-se a planilha de gastos do período de nove meses de acompanhamento.

2.12

Questões éticas

Alguns participantes da coorte, durante a realização de entrevistas/exames ou posteriormente ao seu comparecimento à Clínica do CPE, solicitavam atendimento médico com especialista por algum problema de saúde. A demanda era repassada para a supervisora do trabalho de campo, a qual entrava em contato com profissionais capazes de indicar local ou profissional, ou solucionar o problema. Em alguns casos, os pesquisadores também eram comunicados para acelerar o processo. Sempre que possível, os casos eram encaminhados para um atendimento gratuito e de qualidade.

3. Artigos

3.1 Artigo de revisão

Publicado na revista Cadernos de Saúde Pública

Consumo de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão sistemática da literatura

Caffeine consumption during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic literature review

Consumo de cafeína durante el embarazo y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática de la literatura

Bianca Del Ponte da Silva ¹

Luciana Anselmi ^{1,2}

Vera Schmidt ¹

Iná S. Santos ¹

Abstract

¹ Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.
² Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Brasil.

Correspondência
 B. D. P. Silva
 Universidade Federal de Pelotas.
 Rua Marechal Deodoro 1160,
 Pelotas, RS
 96020-220, Brasil.
 bianca.delponte@gmail.com

This aim of this study was to conduct a systematic literature review on the association between maternal caffeine intake during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood. The systematic multiple-stage literature search in PubMed, LILACS, BIREME, and PsycINFO was limited to research in human subjects and published in Portuguese, English, and Spanish. A total of 373 references were retrieved. Of these, only five met the study's objectives and were kept in the review. Most of the studies employed a longitudinal design, were conducted in developed countries, and were published in the last five years. Only one study found a positive association. Studies on caffeine consumption during pregnancy and ADHD are scarce, with conflicting results and several methodological difficulties such as lack of standardized outcome measures.

Caffeine; Pregnancy; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity

Resumo

O objetivo do presente estudo foi avaliar, mediante revisão sistemática da literatura, as evidências acerca da associação entre consumo materno de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na infância. A busca na literatura ocorreu de forma sistemática, em múltiplas etapas, nas bases PubMed, LILACS, BIREME e PsycINFO, com limites para artigos publicados em português, inglês e espanhol, realizados em humanos. Foram encontradas 373 referências. Desses, somente cinco foram mantidas, por atenderem ao objetivo deste estudo. Os cinco trabalhos foram realizados em países desenvolvidos; a maioria utilizou delineamento longitudinal e foi publicada nos últimos cinco anos. Apenas um estudo encontrou associação positiva. Estudos sobre o consumo de cafeína na gestação e TDAH são escassos, com resultados controversos e se deparam com várias dificuldades metodológicas, como falta de padronização na definição do desfecho.

Cafeína; Gravidez; Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

Introdução

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é o mais prevalente transtorno neuropsiquiátrico em todo o mundo, afetando entre 5-10% das crianças em idade escolar, e persistindo até a adolescência e a idade adulta em cerca de 30-50% desses^{1,2}. O distúrbio é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade e, para o diagnóstico, deve ter início antes dos 12 anos de idade³. Pode estar associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida da criança, podendo levar, em casos de persistência na vida adulta, a significativas dificuldades acadêmicas, sociais, profissionais e interpessoais⁴.

A fisiopatologia do TDAH é complexa e parcialmente compreendida, sem que haja uma causa específica, sugerindo etiologia multifatorial, com uma combinação de fatores ambientais, genéticos e biológicos¹. Fatores nutricionais no período gestacional, como ingestão de ácido fólico⁵, ferro⁶, ômega 3⁷ e cafeína⁸ têm sido investigados como determinantes de TDAH. Em animais, a exposição intrauterina a cafeína, em doses equivalentes a ingestão de 10-12 xícaras de café ao dia por humanos, foi associada com aumento da atividade motora, sugerindo a possibilidade de um efeito do consumo de cafeína durante a gestação sobre o déficit de atenção e a hiperatividade nos filhos^{9,10}.

A cafeína é um alcaloide do grupo das xantinas que exerce efeito sobre o sistema nervoso central¹¹. É comumente consumida no mundo todo, inclusive por gestantes. As principais fontes de cafeína são café, erva mate, chá preto (chá da Índia), cacau e bebidas à base de cola (refrigerantes como Coca-Cola, Pepsi e Guaraná), além de fazer parte da composição de muitos medicamentos, já que exerce efeitos farmacológicos, agindo como um antagonista de receptores de adenosina¹².

Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática na literatura para identificar estudos em humanos que avaliaram a associação entre o consumo materno de cafeína durante a gestação e TDAH.

Metodologia

A busca na literatura com o objetivo de identificar artigos que avaliaram o consumo de cafeína durante a gestação como exposição e TDAH como desfecho foi realizada em junho de 2014. O processo ocorreu em múltiplas etapas, inicialmente com base na leitura dos títulos, em seguida pela leitura dos resumos e, por último,

pela leitura completa dos artigos selecionados. A estratégia de busca ocorreu separadamente em cada uma das bases PubMed, LILACS, BIREME e PsycINFO.

A busca inicial foi feita na base de dados PubMed, com limites para artigos publicados em português, inglês e espanhol, realizados em humanos. Os termos utilizados foram *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)*, *Attention Deficit Hyperactivity (ADH)*, *hyperactivity*, *mental health*, *behaviour*, *coffee*, *caffeine*, *gestation* e *pregnancy*. Outras bases de dados foram rastreadas (BIREME, LILACS, e PsycINFO), utilizando os mesmos descritores. Além disso, foi realizada uma revisão nas referências dos artigos selecionados.

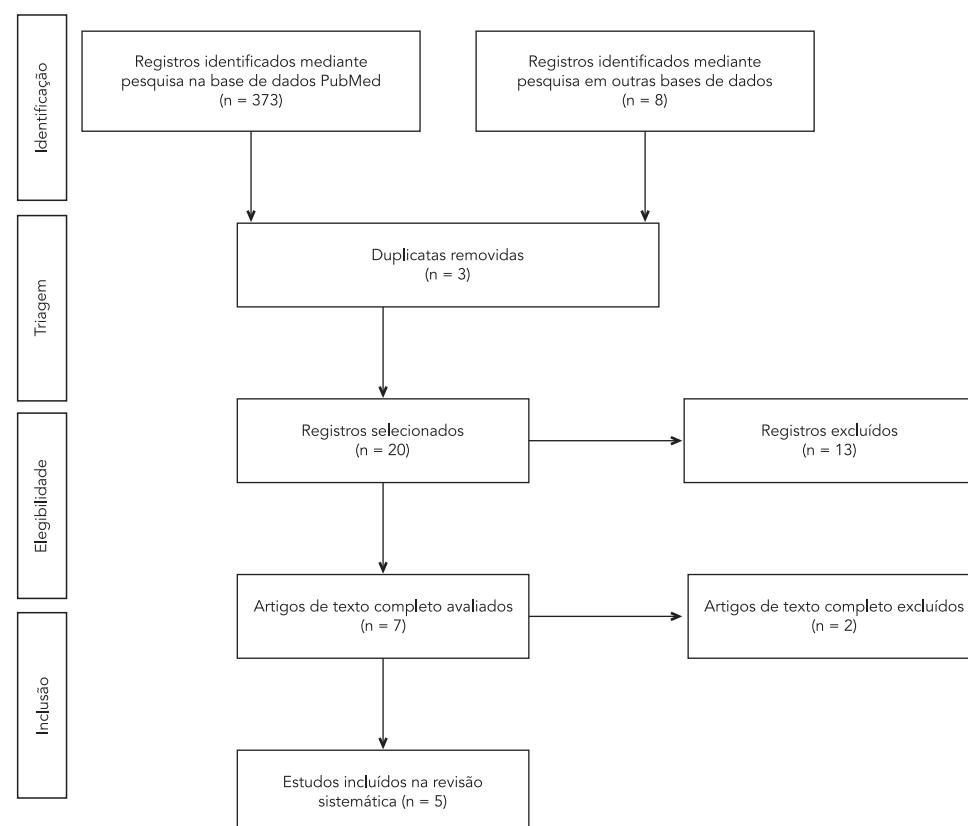
O processo de revisão foi realizado por dois revisores independentes, cujas discordâncias foram discutidas até o consenso. Como critérios de inclusão, os artigos deveriam avaliar o consumo de cafeína na gestação como exposição e o déficit de atenção/hiperatividade ou TDAH como desfecho. Cada artigo incluído na revisão foi avaliado quanto à adequação metodológica empregada na seleção da amostra, coleta e análise dos dados, de acordo com o recomendado na literatura¹³. Os seguintes itens foram avaliados: representatividade da amostra, delineamento apropriado, presença de cegamento para avaliação de desfechos, realização de treinamento e padronização de medidas, utilização de instrumentos adequados para a avaliação da exposição e do desfecho, análise estatística apropriada, controle para fatores de confusão e cálculo de poder.

Resultados

A Figura 1 apresenta o fluxograma da seleção dos artigos. A estratégia de busca identificou 373 publicações na base PubMed e oito em outras bases de dados (BIREME, LILACS, e PsycINFO), mas três delas eram duplicatas. Após leitura dos títulos foram selecionados 20 registros. As 358 exclusões ocorreram porque os artigos não avaliavam o desfecho de interesse (124), nem a exposição de interesse (101) e outros eram artigos teóricos (133). As 20 publicações selecionadas foram importados para uma biblioteca do EndNote (Thomson Reuters. <http://www.endnote.com/>), na qual foi realizada a leitura dos resumos e seleção dos artigos para a leitura na íntegra. Nessa etapa, 13 artigos foram excluídos por não avaliarem o desfecho de interesse, restando sete para leitura na íntegra. Após a leitura na íntegra, dois artigos foram excluídos: um por não avaliar o consumo de cafeína; outro por não avaliar déficit de atenção/hiperatividade. Dessa forma, apenas

Figura 1

Fluxograma da revisão de literatura sobre o consumo de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).



cinco publicações^{8,14,15,16,17} atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão.

Os cinco estudos foram realizados em países desenvolvidos e a maioria utilizou delineamento longitudinal. Exceto o de Barr & Streissguth¹⁴, publicado em 1991, os demais são estudos recentes, com publicação nos últimos cinco anos. Todos avaliaram desfechos de saúde mental em crianças com idades variando de 18 meses até 12 anos, e dois deles analisaram especificamente o TDAH, enquanto os outros mediram um conjunto de problemas de comportamento, incluindo TDAH.

Os instrumentos utilizados para avaliar o déficit de atenção/hiperatividade diferiram de acordo com o estudo, e a maioria empregou testes de rastreamento: *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ)¹⁸, *Child Behavior Checklist* (CBCL)¹⁹ e *Continuous Performance Test* (CPT)²⁰; apenas um utilizou avaliação clínica

com base nos critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças, 10^ª revisão (CID-10) e do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4^ª revisão (DSM-IV).

A exposição à cafeína foi identificada com base no consumo de alguns alimentos que apresentavam a substância em sua composição (café, bebidas à base de cola, chá preto e chocolate). Entre os estudos identificados, um examinou somente o consumo de café¹⁷, os demais investigaram o consumo de café, chá e cola, e dois deles^{14,16} incluíram o consumo de chocolate. A quantidade de cafeína contida em cada tipo de bebida foi estimada por análises laboratoriais conduzidas pelos próprios estudos ou em parâmetros estabelecidos em estudos prévios. Com a informação sobre a concentração de cafeína nos alimentos e a porção consumida, foi possível obter a quantidade total de cafeína ingerida por dia, que era apresentada em miligramas. Na maioria dos

estudos, a variável foi categorizada, e os limites das categorias diferiram entre as publicações.

A Tabela 1 apresenta um resumo das características metodológicas dos artigos selecionados para esta revisão, organizados por ordem cronológica, de acordo com a data de publicação. A primeira publicação foi a de Barr & Streissguth¹⁴ realizada com dados de um estudo longitudinal prospectivo, iniciado em 1974 nos Estados Unidos, com 1.529 gestantes, para investigar o efeito das exposições no pré-natal sobre a saúde da criança. Foram selecionadas gestantes de dois centros de saúde de Seattle, antes do 5º mês de gestação, momento em que elas foram entrevistadas na própria residência. O estudo avaliou a dieta das gestantes pelo *Questionário de Frequência Alimentar* (QFA), que estimava o consumo de cafeína pela ingestão de café, chocolate, chá e bebidas à base de cola. Para estimar a quantidade de cafeína presente em cada um dos alimentos, os autores realizaram análises laboratoriais, o que permitiu contabilizar a quantidade total em mg consumida por dia. Em 1991, Barr & Streissguth¹⁴, utilizando dados desse estudo, avaliaram a associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e o neurocomportamento dos filhos aos sete anos. Na análise, o consumo de cafeína foi avaliado em três categorias: ≤ 295, 296-443 e ≥ 444mg/dia. O estudo mostrou uma alta frequência de consumo de cafeína durante gestação (99,4%). O chocolate foi a fonte de cafeína mais frequentemente consumida (83%), seguido de chá preto (81%), café (69%) e bebidas à base de cola (53%). A exposição foi detalhadamente mensurada, incluindo informações sobre as quantidades consumidas e utilização de diferentes fontes de cafeína. O desfecho foi avaliado pelo CPT, um instrumento de rastreamento que mede atenção e impulsividade, de acordo com duas dimensões (erro de omissão e erro de coomissão), sendo utilizado como auxiliar no processo diagnóstico de TDAH. Os resultados do estudo em tela mostraram que, após ajuste para características maternas (idade, escolaridade, dieta, uso de álcool e tabagismo durante a gestação) e da criança (sexo e ordem de nascimento), não houve associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e a atenção ($p = 0,925$ para associação com erro de omissão; e $p = 0,861$ para erro de coomissão).

Linnet et al.¹⁶ realizaram um estudo longitudinal, na Dinamarca, que incluiu 24.068 crianças de 3 a 12 anos de idade, com o objetivo de avaliar a exposição intrauterina à cafeína e o risco de TDAH. As mães foram recrutadas e entrevistadas com 16 semanas de gestação. O consumo de cafeína foi aferido por questões sobre o número de xícaras de café, chá e bebidas à base de cho-

colate ou cola consumidas diariamente. Além disso, foi realizada análise laboratorial para obter a concentração de cafeína contida em cada uma dessas substâncias, mas, sobre o consumo de café, os autores não especificaram o tipo (em pó, solúvel ou descafeinado), justificando ser baixo o consumo de café solúvel e descafeinado entre os dinamarqueses (Danish Coffee Information. <http://www.kaffeinfo.dk>; 2005). Não foram apresentadas informações sobre o tamanho das porções, sendo apenas descrito o consumo de copos ou xícaras. A avaliação do desfecho foi clínica, utilizando os critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-IV. Em uma análise não ajustada, o consumo de mais de 1.000mg cafeína/dia esteve associado ao TDAH (RR = 3,0; IC95%: 1,3-6,8). Mas, após ajuste para tabagismo, consumo de álcool, idade e escolaridade maternas, tipo de trabalho, tipo de habitação e história de hospitalização dos pais por problemas psiquiátricos, além do sexo da criança, a associação se desfez (RR = 2,3; IC95%: 0,9-5,9). Foram realizadas análises complementares que excluíram crianças com histórico familiar de doenças psiquiátricas, com o objetivo de reduzir o efeito de fatores genéticos, mantendo-se os resultados anteriores inalterados.

O estudo de Chiu et al.¹⁷ objetivou identificar fatores pré, peri e pós-natal, além da saúde mental materna, associados a desfechos de saúde mental e comportamento da criança. Foi um estudo transversal, de base populacional, conduzido em Taiwan, com uma amostra de 1.391 crianças de 4 a 9 anos de idade. As mães responderam a um questionário que investigava, retrospectivamente, informações sobre o consumo de alimentos no período gestacional. O consumo de cafeína foi aferido por uma pergunta sobre o consumo de pelo menos uma xícara de café por semana. Para as análises, utilizaram a variável na forma dicotômica (consumo semanal de café: sim ou não). Os problemas de comportamento nas crianças foram investigados com uso do CBCL, um instrumento de rastreio, que avalia a presença, entre outros, de problemas de atenção. O consumo de café não esteve associado aos problemas de atenção.

Bekkhus et al.¹⁵, na Noruega, com uma população de 25.343 crianças de 18 meses, investigaram a associação entre a exposição intrauterina à cafeína na 17^a e 30^a semanas de gestação e sintomas de déficit de atenção e hiperatividade aos 18 meses, sugestivos de TDAH mais tarde. A cafeína foi investigada pelo consumo diário de café, chá preto e bebidas à base de cola, sendo consideradas diferentes porções (xícaras, canecas ou garrafas), que posteriormente foram transformados em uma porção padrão. A quantidade de cafeína

Tabela 1

Descrição dos estudos que investigaram o consumo materno de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) incluídos na revisão sistemática da literatura.

Estudo (país/ano)	Delineamento	População/ Idade	Desfecho	Instrumento	Exposição principal	Resultados	Limitações
Barr & Streissguth ¹⁴ (Estados Unidos/1991)	Coorte prospectiva	N = 500; crianças com 7 anos	Neurocomportamento	CPT	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá, bebidas contendo cola e chocolate). Coletado no 5º mês de gestação	Não houve associação entre o consumo de cafeína e os resultados neurocomportamentais	O artigo não descreve as perdas de acompanhamento
Linnet et al. ¹⁶ (Dinamarca/2009)	Coorte prospectiva	N = 24.068; crianças de 3 a 12 anos	TDAH	CID-10, DSM-IV	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá, bebidas contendo cola e chocolate). Coletado na 16ª semana de gestação	O consumo de mais de 1.000mg de cafeína/dia esteve associado ao TDAH (RR = 3,0; IC95%: 1,3-6,8), após ajuste a associação se desfez (RR = 2,3; IC95%: 0,9-5,9)	-
Chiu et al. ¹⁷ (China/2009)	Transversal	N = 1.391, crianças de 4 a 9 anos	Problemas de comportamento	CBCL	Consumo de café na gestação. Coletado aos 4-9 anos da criança	Não houve associação entre o consumo de cafeína e a atenção	Exposição obtida retrospectivamente com frequência de consumo semanal sem avaliar quantidades
Bekkhus et al. ¹⁵ (Noruega/2010)	Coorte prospectiva	N = 25.343, crianças com 18 meses	Problemas de atenção/ hiperatividade	CBCL	Consumo de cafeína mg/dia (café, chá e bebidas contendo cola). Coletado na 17ª e 30ª semanas de gestação	Encontrou associação entre o consumo de cafeína nas primeiras 17 semanas de gestação e os sintomas de TDAH ($p < 0,001$)	O artigo não descreve as perdas de acompanhamento
Loomans et al. ⁸ (Holanda/ 2012)	Coorte prospectiva	N = 3.439, crianças de 5-6 anos	Deficit de atenção/ hiperatividade	SDQ	Consumo de cafeína mg/dia (café, bebidas contendo cola e chá). Coletado na 16ª semana de gestação	Não houve associação entre o consumo de cafeína durante a gestação e o desfecho	-

CBCL: Child Behavior Checklist; CID-10: Classificação Internacional das Doenças, 10ª revisão; CPT: Continuous Performance Test; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais; IC95%: intervalo de 95% de confiança; RR: risco relativo; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.

contida em cada tipo de bebida foi estimada com base em parâmetros pré-estabelecidos, sendo gerada uma variável quantitativa (consumo total de cafeína em mg/dia). Os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade foram analisados de forma combinada e separada, mediante três itens da subescala “excessivamente ativo” do CBCL 1.5-5, utilizada para rastreamento de problemas de comportamento em crianças de 1,5 a 5 anos. Os resultados mostraram associação entre o consumo de cafeína durante as primeiras 17 semanas de gestação e a presença de sintomas de TDAH ($p < 0,001$), mesmo após ajuste para confundidores (características maternas: escolaridade, idade, situação conjugal, tabagismo e consumo de álcool na gestação; características da criança: peso ao nascer e circunferência cefálica). Já na análise da 30^a semana, após ajuste, o efeito não permaneceu significativo, no entanto, ao analisar déficit de atenção e hiperatividade separadamente, foi observado um efeito significativo sobre a hiperatividade ($p < 0,01$). Foram, ainda, analisados os efeitos das diferentes fontes de cafeína (refrigerante, café e chá) separadamente. Apenas o refrigerante apresentou efeito sobre o déficit de atenção/hiperatividade ($p < 0,001$).

Loomans et al.⁸, utilizando dados de uma coorte de nascimentos de Amsterdã (Holanda), realizaram um estudo com 3.439 crianças de 5-6 anos de idade, para avaliar o efeito da cafeína no período pré-natal sobre o comportamento na infância. O consumo de cafeína foi aferido durante a gestação, mais precisamente nas primeiras 16 semanas, por questionários com perguntas sobre a ingestão de fontes de cafeína como café, chá e cola, em porções diárias. O total de cafeína ingerido foi estimado com base no Dutch Food Composition Database, que fornece informações sobre a composição nutricional e conteúdo de cafeína dos alimentos. O total de cafeína consumido em miligramas foi categorizado em 0-85, 86-255, 256-425 e > 425 mg/dia. Os desfechos foram avaliados pelo SDQ, um instrumento de rastreamento que consiste em 25 itens, que avaliam mediante cinco subescalas vários aspectos do comportamento, entre eles: problemas de relacionamento, de conduta, emocional, pró-social ou problemas de atenção e hiperatividade. Em uma análise ajustada para características maternas (idade, cor da pele, escolaridade, situação conjugal, tabagismo, alcoolismo e ansiedade), tamanho da família e sexo da criança, não foi encontrado efeito da cafeína sobre o risco de TDAH nas crianças, porém os filhos de mães na categoria de maior consumo (> 425 mg/dia) apresentaram OR = 1,08 (0,55-2,12) em comparação aos de mães da categoria de menor consumo (0-85mg/dia). Após ajuste para os possíveis mediadores

peso ao nascer e idade gestacional, o resultado permaneceu igual.

Discussão

Esta revisão sistemática identificou apenas cinco estudos que avaliaram os efeitos do consumo materno de cafeína durante a gestação e a ocorrência de TDAH na infância, sendo seus achados controversos. Dentre os quatro estudos mais bem delineados e analisados^{8,14,15,16}, apenas um encontrou associação¹⁵ entre consumo de cafeína e hiperatividade aos 18 meses de idade. Assim, a evidência atualmente disponível é insuficiente para que se possa afirmar ou refutar a associação entre o prevalente hábito de consumir alimentos ricos em cafeína na gestação e a ocorrência de TDAH entre os filhos.

A capacidade de um estudo identificar a potencial associação entre uma exposição e um desfecho depende, dentre outros fatores, da população em estudo, do tamanho e de como a amostra é selecionada, do modo como a exposição e o desfecho são aferidos, além do adequado controle para fatores de confusão. Entre os estudos que não encontraram associação entre consumo materno de cafeína e TDAH, algumas vantagens e limitações devem ser destacadas. Os estudos de Barr & Streissguth¹⁴, Linnet et al.¹⁶, Loomans et al.⁸ e Bekkhus et al.¹⁵ foram metodologicamente muito bem conduzidos. A exposição foi detalhadamente mensurada, incluindo informações sobre as quantidades consumidas e utilizando diferentes fontes de cafeína. Todos avaliaram a quantidade de cafeína contida em cada tipo de bebida, a qual foi estimada com base em análises laboratoriais conduzidas pelos próprios estudos ou em parâmetros estabelecidos por estudos previos. Ademais, a maioria analisou a variável em mais de duas categorias, permitindo a avaliação da dose-resposta. Contudo, as quantidades foram estimadas com base em medidas caseiras, incorrendo em possível falta de precisão na estimativa da dose consumida. Não houve distinção entre o tipo de café, se solúvel ou em pó, um limitante, tendo em vista a diferença na concentração de cafeína entre eles²¹. Tais estudos utilizaram delineamento longitudinal prospectivo, ideal para investigar associação entre exposições precoces e desfechos na infância, pois diminui a chance de viés de memória. Além disso, realizaram controle para diversos fatores de confusão. O estudo de Linnet et al.¹⁶, que incluiu um grande número de crianças (24.068), empregou um critério mais exigente do que o empregado pelos demais autores (CID-10 e DSM-IV contra testes de rastreamento).

Já a descrição do estudo transversal de Chiu et al.¹⁷ apresentou algumas limitações. Primeiro, não foram apresentados o cálculo de tamanho de amostra nem o processo de amostragem. No que diz respeito à exposição, apenas o café foi investigado como fonte de cafeína. Ainda, a informação sobre o consumo de cafeína foi obtida retrospectivamente, abrangendo um período longo de tempo (4 a 9 anos), o que pode ter acarretado viés de memória. Além do mais, a frequência de consumo estimada foi semanal, colocando na mesma categoria de consumo mães que consumiam café todos os dias ou em mais de um dia na semana, com as que consumiam apenas uma vez por semana. E, por último, a falta de informação sobre quantidades consumidas impossibilitou análises de efeito dose-resposta.

O estudo de Bekkhus et al.¹⁵ foi o único que encontrou associação entre o consumo de cafeína e o TDAH. Porém, para interpretação correta desses resultados, algumas limitações devem ser consideradas. A associação foi verificada apenas com hiperatividade e não com déficit de atenção. Como a história natural do TDAH não é totalmente conhecida, é possível que as crianças estudadas fossem muito jovens para apresentarem os sintomas específicos de hiperatividade ou déficit de atenção. Além disso, para o diagnóstico de TDAH é necessário que a criança apresente os sintomas em pelo menos dois ambientes (domiciliar e escolar), uma vez que as crianças tendem a se comportar diferentemente no ambiente domiciliar e na escola²², e neste estudo foi considerado apenas o ambiente domiciliar, o que aumenta a possibilidade de resultados falso-positivos, já que as mães tendem a superestimar os problemas de comportamento dos filhos²³. O estudo envolveu um número grande de crianças (mais de 25 mil), fato que aumenta o poder de detectar como significativas pequenas diferenças entre os grupos analisados, especialmente porque a definição operacional do desfecho baseou-se em um teste de rastreamento.

Os critérios adotados e as medidas utilizadas para o diagnóstico do TDAH desempenham um papel fundamental nos resultados gerados²⁴. Instrumentos de rastreamento possuem maior sensibilidade e menor especificidade, tendendo a superestimar as prevalências dos desfechos de saúde. Nos estudos incluídos nesta revisão, o déficit de atenção/hiperatividade foi avaliado de acordo com diferentes escalas de triagem (CPT, SDQ e CBCL) e os critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-IV, dificultando a comparabilidade entre os achados.

Em estudos que envolvem consumo alimentar importa atentar para a complexidade da dieta humana²⁵. A dieta é composta por uma varieda-

de de substâncias (nutrientes essenciais: vitaminas, minerais, lipídeos e aminoácidos; fontes de energia: carboidrato, proteína, lipídeos e álcool; toxinas; enzimas; e compostos inorgânicos), que interagem entre si, agindo antagônica ou sinergicamente na absorção dos mesmos. Não só em razão da complexidade, torna-se difícil a obtenção de dados precisos sobre dieta, visto que os indivíduos não recordam com exatidão os alimentos consumidos, mesmo que recentemente. Além disso, não são capazes de lembrar com precisão os momentos em que ocorreram alterações nos hábitos alimentares²⁵. Apesar da dificuldade em avaliar o consumo alimentar, essa investigação é imprescindível à epidemiologia nutricional.

Tal dificuldade está presente na mensuração e quantificação do consumo de cafeína. A cafeína é encontrada em diversas fontes, sendo a principal o café. Dessa forma, a mensuração precisa do seu consumo é de extrema importância para a quantificação da ingestão de cafeína. Esse detalhamento envolve, sobretudo, forma de preparo, diluição, tipo de café e porções consumidas. Camargo & Toledo²¹, avaliando a quantidade de cafeína nos diferentes tipos de café normalmente consumidos pela população brasileira, observaram grande variação no teor da substância, conforme a quantidade de pó utilizada, o tipo de café e a forma de preparo. Bracken et al.²⁶ observaram variação até quando a mesma pessoa fervia o café ou o chá em condições aparentemente idênticas e no mesmo dia.

Estudos com animais mostraram efeito positivo da ingestão de cafeína sobre a atividade motora^{9,10}. Porém, a quantidade de cafeína administradas nestes experimentos foram superiores ao correspondente a 10 xícaras/dia, quantidade superior à habitualmente consumida por humanos. A maioria dos estudos que investigaram em humanos o mesmo efeito, não encontrou associação. Entretanto, esses resultados podem ser devidos a limitações metodológicas, como as já apontadas.

Em resumo, são escassos os estudos que avaliaram o efeito do consumo de cafeína na geração sobre o TDAH, o que não permite confirmar ou refutar o risco que a exposição oferece ao desenvolvimento desta morbidade na infância. Considerando que o TDAH é um dos transtornos mentais mais prevalentes entre as crianças, inclusive entre as brasileiras²⁷, sendo a principal causa pela procura por atendimento aos serviços de saúde mental para crianças e adolescentes em países desenvolvidos⁴; que é responsável por uma série de prejuízos, estando associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida da criança, podendo levar a significativas dificuldades acadêmicas, familiares e

sociais e, em casos de persistência na vida adulta, a problemas profissionais e interpessoais⁴; e que é entendido como um transtorno crônico, que frequentemente persiste até a vida adulta, provocando prejuízos cumulativos⁴, mostra-se de suma importância identificar o risco associado ao consumo de cafeína, tendo em vista a possibilidade de realização de medidas preventivas aplicáveis ainda na vida intrauterina. A atual revisão da literatura mostrou que a resposta a esta

importante pergunta permanece em aberto. Para melhorar a comparabilidade dos futuros estudos, recomenda-se que o instrumento de avaliação do desfecho seja padronizado. Também, com base na atual revisão, sugere-se que o ajuste para saúde mental materna, uso materno de substâncias durante a gestação e acompanhamento pré-natal seja realizado em estudos que abordem esta importante questão de pesquisa.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar, a través de una revisión sistemática de la literatura, evidencias sobre la asociación entre el consumo de cafeína durante el embarazo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la infancia. Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura, por etapas múltiples, en PubMed, LILACS BIREME y PsycINFO, limitándose a artículos publicados en portugués, inglés y español, realizados en estudios sobre humanos. Fueron localizadas 373 referencias. De ellas, apenas se mantuvieron cinco, por cumplir el objetivo de este estudio. Los estudios se realizaron en países desarrollados; el diseño longitudinal fue el más utilizado y se trata de publicaciones de los últimos cinco años. Sólo un estudio encontró asociación positiva. Los estudios sobre el consumo de cafeína durante el embarazo y el TDAH son escasos, con resultados controvertidos, y enfrentan varias dificultades metodológicas, como la no estandarización de la evaluación del resultado.

Cafeína; Embarazo; Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Colaboradores

B. D. P. Silva e I. S. Santos participaram da concepção e projeto, análise e interpretação dos dados; participaram na redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, além da aprovação final da versão a ser publicada. Possuem responsabilidade por todos os aspectos do trabalho. L. Anselmi e V. Schmidt realizaram análise e interpretação dos dados; participaram na redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, além da aprovação final da versão a ser publicada. Possuem responsabilidade por todos os aspectos do trabalho.

Agradecimentos

Este artigo foi realizado com dados do estudo *Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2004*, conduzido pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com o apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). O estudo foi financiado pelo Wellcome Trust, Organização Mundial da Saúde, Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Saúde e Pastoral da Criança.

Referências

1. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1215-20.
2. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2000; 105:1158-70.
3. Araújo AC, Lotufo Neto F. A nova classificação americana para os transtornos mentais: o DSM-5. *Rev Bras Ter Comport Cogn* 2014; XVI:67-82.
4. Barkley RA. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: manual para diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2008.
5. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1295-303.
6. Parsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2008; 99:1133-9.
7. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369:578-85.
8. Loomans EM, Hofland L, van der Stelt O, van der Wal MF, Koot HM, van den Bergh BR, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5- to 6-year-old children. *Pediatrics* 2012; 130:e305-13.
9. Hughes RN, Beveridge IJ. Sex-and age-dependent effects of prenatal exposure to caffeine on open-field behavior, emergence latency and adrenal weights in rats. *Life Sci* 1990; 47:2075-88.
10. Nakamoto T, Roy G, Gottschalk SB, Yazdani M, Rossowska M. Lasting effects of early chronic caffeine feeding on rats' behavior and brain in later life. *Physiol Behav* 1991; 49:721-7.
11. Nehlig A. Pharmacological properties and neurophysiological effects of caffeine. *Pharmacopsychocologia* 2002; 15:35-70.
12. International Agency for Research on Cancer. Cofee, tea, maté, methylxanthines and methylglyoxal. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991. (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 51).
13. Rothman KJ, Greenland SG, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
14. Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13:441-8.
15. Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge AI. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatr* 2010; 99:925-8.
16. Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, Thomsen PH, Obel C, Dalsgaard S, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatr* 2009; 98:173-9.
17. Chiu YN, Gau SS, Tsai WC, Soong WT, Shang CY. Demographic and perinatal factors for behavioral problems among children aged 4-9 in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:569-76.
18. van Widenfelt BM, Goedhart AW, Treffers PDA, Goodman R. Dutch version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12:281-9.
19. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/6 and 18 2001 profile. Burling: University of Vermont; 2001.
20. Beck LH, Bransome Jr. ED, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956; 20:343-50.
21. Camargo MCR, Toledo MCF. Teor de cafeína em cafés brasileiros. *Ciênc Tecnol Aliment* 1998; 18:421-4.
22. Najman JM, Williams GM, Nikles J, Spence S, Bor W, O'Callaghan M, et al. Mothers' mental illness and child behavior problems: cause-effect association or observation bias? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:592-602.
23. Kroes G, Veerman JW, De Bruyn EEJ. Bias in parental reports? Maternal psychopathology and the reporting of problem behavior in clinic-referred children. *Eur J Psychol Assess* 2003; 19:195-203.
24. Offord DR. Child psychiatric disorders: prevalence and perspectives. *Psychiatr Clin North Am* 1985; 8:637-52.
25. Willett W, Sampson L. Foods and nutrients. In: Willett W, editor. Nutritional epidemiology. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 17-33.
26. Bracken MB, Triche EW, Grosso L, Hellenbrand K, Belanger K, Leaderer BP. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002; 13:165-71.
27. Petresco S, Anselmi L, Santos IS, Barros AJ, Fleitlich-Bilyk B, Barros FC, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders among 6-year-old children: 2004 Pelotas Birth Cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49:975-83.

Recebido em 19/Set/2014

Versão final reapresentada em 09/Jan/2015

Aprovado em 21/Jan/2015

3.2 Artigo Original 1

Submetido à revista *Pediatrics*

**Caffeine consumption during pregnancy and ADHD at the age of six years:
a birth cohort study**

Bianca Del Ponte da Silva^a MSc, Iná S. Santos^a PhD, Luciana Anselmi^a PhD

Luciana Tovo-Rodrigues^a PhD, Alicia Matijasevich^{a,b} PhD

Affiliations: ^a Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil; and ^b Department of Preventive Medicine, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Address correspondence to: BDP Silva, Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil. Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º piso; Pelotas, RS, Brazil. E-mail address: bianca.delponte@gmail.com

Short title: Caffeine consumption during pregnancy and ADHD

Funding source: This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2009 to 2013, the Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastorate supported previous phases of the study.

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

What is known on the subject? Little is known regarding the effect of caffeine on ADHD. The current literature is sparse and inconsistent.

What does this study add? The present birth cohort study, involving around 4000 children, evaluated ADHD by means of diagnostic tests and did not show any association between maternal caffeine consumption during pregnancy and ADHD.

Contributors' Statement:

Ms Silva BDP and Dr Santos IS participated in the design of the manuscript, carried out the initial analyses, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Matijasevich A and Santos IS designed the data collection instruments, and coordinated and supervised data collection, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Tovo-Rodrigues L and Anselmi L participated in the drafting, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Abstract

Objective: Studies evaluating caffeine intake during pregnancy and long-term outcomes, such as the child's neurobehavior, are still scarce and their results are inconsistent. The objective of the present study was to evaluate the association between maternal consumption of caffeine during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at the age of six years.

Methodology: All children born in the city of Pelotas, Brazil, during the year 2004, were selected for a cohort study. The mothers were interviewed at birth to obtain information on coffee and yerba mate consumption during pregnancy, among other matters. At the age of six years, presence of ADHD was evaluated using the Development and Well-Being Assessment (DAWBA) questionnaire, applied to the mothers. The prevalences of heavy caffeine consumption (≥ 300 mg/day) and ADHD were calculated, with 95% confidence intervals (95%CI). The association between caffeine consumption and ADHD was tested by means of logistic regression.

Results: 3507 children were included in the analyses. The prevalence of ADHD was 2.6% (2.1-3.2%): 3.4% (2.9-3.9%) among boys and 1.8% (1.4-2.2%) among girls. The prevalence of heavy caffeine consumption was 15.4% (11.0-19.8%), 19.2% (13.5-24.9%), 17.9% (12.6-23.2%) and 16.4% (11.6-21.2%), during the entire pregnancy and the first, second and third trimesters, respectively. Heavy caffeine consumption in the entire pregnancy was not associated with ADHD in the crude or adjusted analysis, either for boys ($OR=0.57; 0.48-3.87$) and girls ($OR=0.57; 0.17-1.94$).

Conclusion: The present study did not show any association between caffeine consumption during pregnancy and ADHD.

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobiological disorder that affects around 6% of school-age children around the world.¹ It is the most prevalent mental disorder during childhood and the main reason why mental health services are sought for children and adolescents.² It is characterized by persistent symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity, which become present before the age of 12 years and are abnormal for the developmental stage.³

ADHD is a multi factorial disease with complex etiology and a large genetic component (heritability estimated as 76%)⁴. Epidemiological studies have shown higher prevalence among boys and among children belonging to families with worse socioeconomic conditions.⁵⁻¹³. Nutritional factors during pregnancy, such as intake of folic acid¹⁴, iron¹⁵, omega-3¹⁶ and caffeine¹⁷ have been investigated as determinants of ADHD. In animals, intrauterine exposure to caffeine was associated with increased motor activity, thus suggesting the possibility of an effect on attention deficit and hyperactivity on children from its consumption during human pregnancy.^{18,19} Moreover, exposure of rats to caffeine, during the prenatal period, resulted in gene expression alterations relating to formation of synapses, thereby showing some of the potential molecular effects of caffeine during fetal cerebral development.²⁰

Caffeine is commonly consumed throughout the world, including by pregnant women, who present daily consumption prevalences ranging from 75% to 93%.²¹ Studies evaluating caffeine intake during pregnancy and long-term outcomes, such as child neurobehavior, are still scarce and their results are inconsistent. Five articles identified in a systematic review of the literature²² differed in relation to the instrument used to measure the outcome: only one evaluated ADHD by means of a diagnostic instrument and this did not find any association.²³ The remaining articles used screening

tests^{8,17,24,25} and only one found an association²⁶ that indicated that caffeine consumption during pregnancy would increase the risk of ADHD. Thus, the objective of the present study was to evaluate the association between maternal caffeine consumption during pregnancy and ADHD at the age of six years, among children belonging to a birth cohort.

Methodology

In 2004, a birth cohort study began in the city of Pelotas, Brazil. The original cohort population consisted of the 4231 newborns at the five hospitals in the city, who were the children of mothers living in the urban zone of Pelotas, corresponding to 99.2% of the births in that year. After delivery (perinatal study), mothers were interviewed by trained interviewers, using standardized questionnaires, regarding their socioeconomic, demographic and reproductive characteristics, use of health services, prenatal attention and pregnancy complications. Further methodological details of the present study can be found in other published papers.²⁶⁻²⁸

So far, the cohort participants were followed-up at the ages of 3, 12, 24 and 48 months, and at 6 and 10 years. The mothers were interviewed regarding their children's growth, development, type of food and morbidity, and also answered questions about their own health.²⁷ Differently from the visits at 3, 12, 24, and 48 months that took place at the child's place, at the age of 6 and 10 years data-gathering was undertaken at a clinic that had been set up especially to attend to this research. Besides interviews, the children underwent a comprehensive health evaluation, which included psychological, psychiatric, anthropometric and body composition evaluations.²⁸ The present study only used data from the perinatal evaluation (N=4231) and the follow-up at the age of six

years (N=3721). A total of 3507 mother and children had full information on caffeine intake and mental health and were entered at the current analysis.

The presence of ADHD was evaluated by means of an instrument that is used for psychiatric diagnosis among children and teenagers aged from 5 to 17 years, i.e. the Development and Well-Being Assessment (DAWBA), which uses diagnostic classifications from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) and the International Classification of Diseases (ICD-10)²⁹. DAWBA was applied to the mother during the six-year follow-up. To make the different psychiatric diagnosis from DAWBA evaluations, the rater needs to judge whether symptoms are present or not and the loss (impact) that they cause, based on the IDC-10 and DSM-IV diagnostic criteria. DAWBA diagnoses are supplied dichotomously as “yes” or “no”, strictly respecting the diagnostic criteria defined by IDC-10 and DSM-IV diagnostic classifications. The DAWBA allows the identification of children currently under treatment for ADHD, and these children were classified as positive for ADHD. The questionnaire was translated and validated in Brazil by Bacy Fleitlich-Bilyk.²⁹

The exposure of interest, caffeine consumption during pregnancy, was evaluated at the perinatal assessment by means of a series of questions regarding consumption of the foods that are the main sources of caffeine: coffee and yerba mate (a typical beverage consumed in southern Brazil and neighboring countries, which is prepared from the leaves of the herb *Ilex paraguariensis*). For each source of caffeine, the daily frequency of consumption was obtained, separately for each trimester of pregnancy. Information regarding the type of coffee (filtered or instant), preparation, concentration (strong, medium or weak) and quantity consumed per day was gathered, taking into consideration the size (180 ml cup; 50 ml small cup; 200 ml glass and 190 ml mug). The estimated caffeine content from coffee and yerba mate was obtained from coffee

samples collected from the homes of mothers who participated in a previous study conducted in the city of Pelotas³⁰, and was analyzed by chromatography. From these analyses, it was possible to infer the average caffeine content in mg per ml of coffee, according to the concentration at which it was consumed: strong coffee, 0.25 mg/ml; medium coffee, 0.20 mg/ml; and weak coffee, 0.11 mg/ml. For yerba mate, the analyses showed an average concentration of 17 mg of caffeine per 100 ml of liquid (around 10 mg per gourd). These results were used to estimate the caffeine intake of the entire sample. For instant coffee, the items investigated were the size of the spoon used to serve coffee (full coffee spoon, 2.6 g; level coffee spoon, 2.3 g; full small coffee spoon, 2.5 g; level small coffee spoon, 1.5 g; full dessert spoon, 7.5 g; and level dessert spoon, 7.0 g) and the number of spoons per portion. The spoon sizes were obtained from home measurements. Photographs of spoons were used during interviews to avoid classification errors. For instant coffee, the information used came from the manufacturer: an average of 3 mg of caffeine per gram of powdered coffee. For each mother, the average daily caffeine intake was calculated per trimester and during the entire pregnancy. Mothers who consumed ≥ 300 mg/day of caffeine (heavy consumption) were considered to be the exposed group.

Potential confounding factors in the association between maternal caffeine consumption during pregnancy and ADHD were gathered at the perinatal study and considered in the adjusted analysis: National Economic Index (acronym IEN in Portuguese); mother's and father's education levels, evaluated as years of study; maternal age, evaluated as years; mother living with or without partner; mother smoking during pregnancy (at least one cigarette/day in at least one trimester of the pregnancy); father smoking during pregnancy (in at least one trimester of the pregnancy); alcohol consumption by the mother during pregnancy (yes or no); prenatal care (yes or no);

number of prenatal consultations; mood symptoms during pregnancy (through the question “During pregnancy, did you feel depressed or nervous?”); maternal nutritional state before pregnancy, evaluated according to the body mass index (BMI) and categorized as underweight ($<18.5\text{kg}/\text{m}^2$), normal weight ($18.5\text{-}24.9\text{kg}/\text{m}^2$), overweight ($25\text{-}29.9\text{kg}/\text{m}^2$) or obese ($\geq30\text{ kg}/\text{m}^2$); gestational age of the child at birth; type of delivery (normal or cesarean); and low birth weight ($<2500\text{ g}$) (yes or no).

Only children from single pregnancies were included in the analysis. Descriptive analysis were performed, in which the prevalence and respective 95% confidence interval (95% CI) were calculated for ADHD (in the entire cohort and separately for boys and girls) and for heavy caffeine consumption during pregnancy, in each trimester. The association between caffeine consumption and ADHD was evaluated by means of the chi-square test. The association strength between caffeine consumption and ADHD was ascertained for the entire cohort and after stratification according to sex, by means of logistic regression (crude and adjusted for confounding factors). Odds ratios were adjusted for variables associated both with the exposure and with the outcome at the level of $p \leq 0.20$. With the aim of evaluating the presence of dose-response effects, caffeine consumption was grouped in three categories: <100 , $100\text{-}299$ and $\geq300\text{ mg/day}$. In addition, analyses were performed with caffeine as a continuous variable.

The Pelotas 2004 Birth Cohort Study was approved by the Research Ethics Committee of the Medical School of the Federal University of Pelotas.

Results

The prevalence of ADHD in the population studied was 2.6% (95% CI: 2.1-3.2%): 3.4% (95% CI: 2.9-3.9%) among boys and 1.8% (95% CI: 1.4-2.2%) among girls. The prevalence of heavy caffeine consumption was 15.4% (95% CI: 11.0-19.8%),

19.2% (95% CI: 13.5-24.9%), 17.9% (95% CI: 12.6-23.2%) and 16.4% (95% CI: 11.6-21.2%), during the entire pregnancy and in the first, second and third trimesters, respectively. In Table 1, the prevalences of ADHD are presented according to family and child variables, for the total cohort and after stratification according to sex. The IEN was inversely associated with ADHD: the higher the economic level of the family, the lower the prevalence of ADHD. The prevalence of ADHD was higher among the children whose mothers lived without a partner and presented mood symptoms during pregnancy. The prevalence of ADHD among the children of mothers who were heavy consumers of caffeine did not differ from what was observed among the children of mothers who consumed less than 300 mg/day during the entire pregnancy or in each trimester.

Figure 1 shows the prevalence of ADHD in relation to caffeine consumption in three categories (< 100, 100-299 and \geq 300 mg/day) per trimester and at the entire pregnancy. There was no association between daily maternal consumption of caffeine and prevalence of ADHD.

The crude and adjusted analyses of the association between heavy caffeine consumption per trimester and during the entire pregnancy and ADHD are presented in Table 2. There was no association between caffeine consumption and ADHD, both in the crude and in the adjusted analysis, during the three pregnancy trimesters and at the entire pregnancy. All the 95% CI of the estimated odds ratios included the unit, thus showing that there was no association. The same result was shown in the analysis stratified according to sex.

The crude and adjusted analyses of caffeine divided into three categories (<100, 100-299 and \geq 300 mg/day) (Table 3) and as a continuous variable (data not shown) also found no association.

Discussion

The present study did not show any association between caffeine consumption during pregnancy and ADHD. Contrary to the hypothesis of this study, the crude and adjusted analyses indicated that caffeine had no effect over the occurrence of ADHD. A recent review of the literature showed that there is a scarcity of studies evaluating the effect of caffeine consumption during pregnancy over the occurrence of ADHD, and concluded that the available evidence does not make it possible to confirm or deny the risk that this exposure might present with regard to development of this morbidity during childhood.²² The kind of instrument used for assessing the presence of ADHD generates issues that go beyond the lack of comparability. Screening instruments are more sensitive and less specific, and have a high capacity to recognize true positives, but they fail to discard false positives, thereby wrongly identifying healthy individuals as ill. In an analysis of data from another cohort conducted in Pelotas (the Pelotas 1993 Birth Cohort Study), to estimate the prevalence of psychiatric diseases among children aged 11 years, Anselmi et al³¹ compared the results from DAWBA with those from the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), which is a screening instrument. They found that as a screening instrument for ADHD, SDQ presented weak performance, with a positive predictive value (PPV) of 48.2% and a negative predictive value (NPV) of 90.2%. Similar results have been found in other Brazilian studies.^{29,32}

The criteria and measurements used for diagnosing ADHD play a fundamental part in the results.³³ Previous studies exploring the association between caffeine and ADHD have evaluated the presence of ADHD using screening instruments, such as Conners' Continuous Performance Test II (CPT-II)²⁴, the Child Behavior Checklist (CBCL)^{8,25} and SDQ¹⁷. The only one that used diagnostic criteria (IDC-10 and DSMIV) was the longitudinal study by Linnet et al²⁴, in Denmark, which included 24,068

children aged from 3 to 12 years. In a non-adjusted analysis, consumption of over 1000 mg caffeine/day was associated with ADHD (RR=3.0; 95% CI: 1.3-6.8). However, after adjustments for smoking, alcohol consumption, maternal education level, type of work, type of housing and parents' history of hospitalization due to psychiatric problems, along with the child's sex, the association was no longer significant (RR=2.3; 95% CI: 0.9-5.9), thus corroborating results of the present study.²³ In the same way, using data from a birth cohort in Amsterdam, Lomans et al¹⁷ did not find any association after adjustment for the maternal characteristics (age, skin color, education level, conjugal situation, smoking, alcoholism and anxiety), family size, and the child's sex.

It is known that caffeine consumption and its physiological effects present high inter-individual variability. The genes involved in caffeine metabolism, such as cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), and in caffeine responses in the central nervous system, such as the adenosine 2A receptor (ADORA2A), have been the main targets of genetic studies involving response effects to caffeine consumption.³⁴⁻³⁹ Polymorphisms in genes in these pathways have been correlated with the habit of consuming coffee and have been shown to be important in relation to modulating the characteristics associated with caffeine consumption among adults, such as symptoms of anxiety, cognitive performance and insomnia.³⁴⁻³⁹ On the other hand, little is known about the molecular response mechanisms to caffeine in the central nervous system while it is still developing; or about the way in which gene polymorphisms along these pathways might modulate the response to caffeine. Future studies adding genetic factors to caffeine consumption during pregnancy could contribute towards better understanding the role that caffeine may play in the development of ADHD and other psychiatric disorders.

The present study presents some strengths. Among these is the fact that this was a longitudinal study, characterized by following up individuals over a period of time,

which ensures that the temporal relation between exposures and outcomes can be ascertained. Hence, this was an ideal design for investigating the topic in question. Furthermore, detailed information on caffeine consumption from coffee and yerba mate during the three trimesters of pregnancy was available. These were the main sources of caffeine identified in previous studies conducted in the same city.^{30,40} The outcome was evaluated by means of an instrument that had been validated and adapted for the Brazilian population, which made it possible to confirm the diagnoses of ADHD.²⁹ Moreover, there was the possibility of controlling the analysis for a great number of potential confounding factors. Also noteworthy is the low percentage of losses and refusals during the follow-up of the study (90.2% from birth to 6 years of age).

Amongst limitations, diagnostic tests, including DAWBA, generally evaluate two contexts in the child's life: home and school. The present study evaluated only the home context, since at the age of six years, many children had not yet begun school and the remainder were just beginning school life, thus making it too early to expect teachers to be able to make an evaluation of their behavior. Also, although caffeine consumption during pregnancy was assessed from the two main sources (coffee and mate) there are other caffeine sources (foods like chocolate, chocolate drink and cola-drinks as well as medicines) that were not measured. In addition this measurement was obtained retrospectively, being subject to recall bias.

Conclusion

There was no evidence from the present study to support any deleterious effect of caffeine consumption during pregnancy over the occurrence of ADHD in the offspring. Further research collecting detailed information on maternal caffeine intake during pregnancy and assessing the presence of ADHD by means of standardized

instruments is much needed. The assessment of maternal caffeine intake at specific time points during pregnancy would also enrich the research in this field.

References

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1215-1220.
3. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
4. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
5. Anselmi L, Menezes A, Barros FC, et al. Early determinants of attention and hyperactivity problems in adolescents: the 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26(10):1954-1962.
6. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: a test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(6):464-470.
7. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *Journal of abnormal child psychology*. 1996;24(5):555-569.
8. Chiu YN, Gau SSF, Tsai WC, Soong WT, Shang CY. Demographic and perinatal factors for behavioral problems among children aged 4–9 in Taiwan. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(4):569-576.
9. Cortese S, Angrieman M, Maffei C, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(6):524-537.
10. Fleitlich B, Goodman R. Social factors associated with child mental health problems in Brazil: cross sectional survey. *Bmj*. 2001;323(7313):599-600.
11. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(8):1036-1045.
12. Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108(1):24.
13. Petresco S, Anselmi L, Santos IS, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders among 6-year-old children: 2004 Pelotas Birth Cohort. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2014;49(6):975-983.
14. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1295s-1303s.
15. Parsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*. 2008;99(05):1133-1139.

16. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *The Lancet*. 2007;369(9561):578-585.
17. Loomans EM, Hofland L, Van der Stelt O, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5-to 6-year-old children. *Pediatrics*. 2012;130(2):e305-e313.
18. Hughes RN, Beveridge IJ. Sex-and age-dependent effects of prenatal exposure to caffeine on open-field behavior, emergence latency and adrenal weights in rats. *Life sciences*. 1990;47(22):2075-2088.
19. Nakamoto T, Roy G, Gottschalk SB, Yazdani M, Rossowska M. Lasting effects of early chronic caffeine feeding on rats' behavior and brain in later life. *Physiology & behavior*. 1991;49(4):721-727.
20. Mioranza S, Nunes F, Marques DM, et al. Prenatal caffeine intake differently affects synaptic proteins during fetal brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2014;36:45-52.
21. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(3):553-561.
22. da Silva BDP, Anselmi L, Schmidt V, Santos IS. Consumo de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão sistemática da literatura Caffeine consumption during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cad. Saúde Pública*. 2015;31(4):682-690.
23. Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2009;98(1):173-179.
24. Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicology and teratology*. 1991;13(4):441-448.
25. Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge A. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatrica*. 2010;99(6):925-928.
26. Barros AJ, Santos IdSd, Victora CG, et al. The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Revista de saude publica*. 2006;40(3):402-413.
27. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2010;dyq130.
28. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, et al. Cohort Profile Update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *International journal of epidemiology*. 2014;43(5):1437-1437f.
29. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(6):727-734.
30. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*. 1998;147(7):620-627.
31. Anselmi L, Fleitlich-Bilyk B, Menezes AMB, Araújo CL, Rohde LA. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010;45(1):135-142.

32. Goodman R, Dos Santos DN, Nunes AR, de Miranda DP, Fleitlich-Bilyk B, Almeida Filho N. The Ilha de Maré study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2005;40(1):11-17.
33. Offord DR. Child psychiatric disorders: prevalence and perspectives. *Psychiatric Clinics of North America*. 1985.
34. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):240-244.
35. Cornelis M, Byrne E, Esko T, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Molecular psychiatry*. 2014.
36. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep*. 2012;35(7):967.
37. Renda G, Comitteri G, Zimarino M, et al. Genetic determinants of cognitive responses to caffeine drinking identified from a double-blind, randomized, controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(6):798-807.
38. Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(9):1694-1702.
39. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology*. 2010;211(3):245-257.
40. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics*. 2012;129(5):860-868.

Table 1. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at the age of six years, according to the characteristics of the family and child.

Variables	N (%)	Boys		Girls		Total	
		ADHD %	P	ADHD %	p	ADHD %	P
IEN	3472		0.10*		0.07*		0.03*
Q1	709 (20.4)	3.7		2.2		3.0	
Q2	695 (20.0)	4.5		2.1		3.3	
Q3	689 (19.8)	4.3		1.8		3.1	
Q4	693 (20.0)	3.1		1.3		2.3	
Q5	686 (19.8)	1.9		0.6		1.3	
Maternal education level in years	3506		0.50*		0.14*		0.19*
0-4	524 (15.0)	2.6		2.0		2.3	
5-8	1461 (41.7)	4.4		1.9		3.2	
9-11	1154 (32.9)	3.3		1.6		2.5	
12 or over	367 (10.5)	2.0		0.0		1.1	
Paternal education level in years	2753		0.30*		0.07*		0.07*
0-4	485 (17.6)	3.5		3.2		3.3	
5-8	976 (35.5)	3.2		1.7		2.5	
9-11	989 (35.9)	3.2		1.9		2.6	
12 or over	303 (11.0)	1.2		0.0		0.7	
Maternal age	3513		0.29*		0.05*		0.05*
<20	675 (19.2)	3.4		2.5		3.0	
20-35	2458 (70.0)	3.8		1.7		2.9	
>35	379 (10.8)	1.1		0		0.5	
Conjugal situation	3513		0.02		0.38		0.02
With partner	2957 (84.2)	3.1		1.5		2.3	
Without partner	556 (15.8)	5.7		2.3		4.1	
Mother smoking during pregnancy	3513		0.59		0.33		0.34
No	2559 (72.8)	3.4		1.5		2.5	
Yes	954 (27.2)	3.9		2.2		3.0	

*Linear trend test

Continuation

Variables	N (%)	Boys		Girls		Total	
		ADHD %	P	ADHD %	P	ADHD %	P
Father smoking during pregnancy	3513		0.29		0.88		0.35
No	2446 (69.6)	3.2		1.6		2.5	
Yes	1067 (30.4)	4.2		1.7		3.0	
Alcohol consumption by the mother during pregnancy	3513		0.20		0.24		0.08
No	3396 (96.7)	3.4		1.6		2.5	
Yes	117 (3.3)	6.5		3.6		5.1	
Prenatal care	3513		0.89		0.58		0.90
No	43 (1.2)	4.0		0.0		2.3	
Yes	3470 (98.8)	3.5		1.7		2.6	
Number of prenatal consultations	3327		0.09		0.06		0.02
≥6	2776 (83.4)	3.2		1.4		2.3	
< 6	551 (16.6)	5.2		3.0		4.2	
Maternal mood symptoms during pregnancy	3511		0.20		0.06		0.01
No	2647 (75.4)	3.1		1.3		2.2	
Yes, not treated	746 (21.3)	4.9		3.1		4.0	
Yes, treated	118 (3.4)	4.2		2.1		3.4	
Pre-pregnancy BMI	2080		0.95*		0.07*		0.31*
Underweight	69 (3.3)	0.0		0.0		0.0	
Normal weight	1187 (57.1)	4.4		1.4		3.0	
Overweight	567 (27.3)	3.3		1.9		2.7	
Obese	257 (12.36)	4.3		3.6		3.9	
Gestational age	3490		0.92		0.56		0.88
≥ 37 weeks	3124 (89.5)	3.4		1.6		2.6	
< 37 weeks	366 (10.5)	3.5		2.1		2.7	

Continuation

Variables	N (%)	Boys		Girls		Total	
		ADHD %	P	ADHD %	p	ADHD %	P
Type of delivery	3513		0.50		0.23		0.26
Normal	1577 (44.9)	3.2		1.2		2.3	
Cesarean	1936 (55.1)	3.8		2.0		2.9	
Low birth weight	3512		0.78		0.33		0.64
No	3237 (92.2)	3.5		1.8		2.7	
Yes	275 (7.8)	3.9		0.7		2.2	
Heavy caffeine consumption during the first trimester of pregnancy	3507		0.62		0.52		0.45
No	2829 (80.7)	3.6		1.7		2.7	
Yes	678 (19.3)	3.1		1.3		2.2	
Heavy caffeine consumption during the second trimester of pregnancy	3505		0.40		2.95		0.20
No	2869 (81.9)	3.7		1.82		2.8	
Yes	636 (18.1)	2.4		0.98		1.9	
Heavy caffeine consumption during the third trimester of pregnancy	3506		0.37		0.76		0.36
No	2926 (83.5)	3.7		1.7		2.7	
Yes	580 (16.5)	2.6		1.5		2.1	
Heavy caffeine consumption during the entire pregnancy	3503		0.32		0.48		0.22
No	2961 (84.5)	3.7		1.8		2.8	
Yes	542 (15.5)	2.5		1.2		1.9	

*Linear trend test

Table 2. Association between heavy caffeine consumption (≥ 300 mg/day) during the entire pregnancy and per trimester and presence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at the age of six years.

	Total				Boys				Girls				
	Crude analysis (N= 3507)		Adjusted analysis* (N= 3282)		Crude analysis (N= 1827)		Adjusted analysis* (N= 1707)		Crude analysis (N= 1680)		Adjusted analysis* (N= 1575)		
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p	
Caffeine consumption													
1 st trimester	No	1	0.46	1	0.18	1	0.62	1	0.55	1	0.52	1	0.43
	Yes	0.80 (0.46-1.41)		0.66 (0.36-1.21)		0.84 (0.44-1.64)		0.67 (0.33-1.39)		0.70 (0.24-2.05)		0.65 (0.22-1.91)	
2 nd trimester	No	1	0.20	1	1	1	0.41	1	0.27	1	0.30	1	0.25
	Yes	0.67 (0.36-1.24)		0.59 (0.31-1.11)	0.10	0.74 (0.36-1.51)		0.65 (0.31-1.40)		0.53 (0.16-1.77)		0.49 (0.14-1.64)	
3 rd trimester	No	1	0.36	1	0.19	1	0.37	1	0.24	1	0.76	1	0.61
	Yes	0.75 (0.41-1.39)		0.65 (0.34-1.24)		0.71 (0.33-1.50)		0.62 (0.54-3.39)		0.76 (0.29-2.45)		0.75 (0.25-2.24)	
Entire pregnancy													
	No	1	0.22	1	0.11	1	0.32	1	0.20	1	0.48	1	0.37
	Yes	0.66 (0.34-1.28)		0.56 (0.28-1.13)		0.67 (0.30-1.48)		0.57 (0.48-3.87)		0.65 (0.19-2.16)		0.57 (0.17-1.94)	

OR, odds ratio; IC, confidence interval

*Adjusted for IEN and number of prenatal consultations.

Table 3. Association between caffeine consumption during the entire pregnancy and per trimester and the presence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at the age of six years.

	Total				Boys				Girls			
	Crude analysis N= 3507	Adjusted analysis* N= 3282	Crude analysis N= 1827	Adjusted analysis* N= 1707	Crude analysis N= 1680	Adjusted analysis* N= 1575						
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Caffeine consumption												
1 st trimester		0,71		0,17		0,89		0,30		0,75		0,37
<100mg/day	1		1		1		1		1		1	
100-299 mg/day	0.91 (0.54-1.54)		0.87 (0.51-1.49)		0.99 (0.52-1.88)		0.99 (0.52-1.89)		0.84 (0.33-2.14)		0.76 (0.29-1.99)	
≥300 mg day	0.79 (0.45-1.41)		0.64 (0.34-1.19)		0.85 (0.43-1.68)		0.68 (0.32-1.44)		0.67 (0.23-2.00)		0.58 (0.19-1.78)	
2 nd trimester		0,30		0,09		0,67		0,80		0,39		0,18
<100mg/day	1		1		1		1		1		1	
100-299 mg/day	0.81 (0.47-1.39)		0.79 (0.46-1.38)		0.92 (0.48-1.76)		0.93 (0.48-1.81)		0.68 (0.25-1.82)		0.63 (0.22-1.72)	
≥300 mg day	0.64 (0.34-1.19)		0.55 (0.29-1.06)		0.72 (0.35-1.50)		0.63 (0.48-1.81)		0.49 (0.14-1.64)		0.42 (1.22-1.45)	
3 rd trimester		0,52		0,18		0,62		0,23		0,89		0,55
<100mg/day	1		1		1		1		1		1	
100-299 mg/day	0.83 (0.47-1.47)		0.81 (0.46-1.85)		0.89 (0.45-1.79)		0.88 (0.44-1.79)		0.83 (0.31-2.25)		0.79 (0.29-2.19)	
≥300 mg day	0.73 (0.39-1.35)		0.62 (0.32-1.19)		0.69 (0.33-1.49)		0.59 (0.26-1.33)		0.81 (0.27-2.40)		0.70 (0.23-2.13)	
Entire pregnancy		0,21		0,07		0,31		0,17		0,61		0,28
<100mg/day	1		1		1		1		1		1	
100-299 mg/day	1.13 (0.70-1.84)		1.04 (0.63-1.72)		1.26 (0.71-2.26)		1.17 (0.64-2.13)		0.98 (0.41-2.36)		0.92 (0.37-2.27)	0.85
≥300 mg/day	0.03 (0.31-1.20)		0.51 (0.25-1.04)		0.65 (0.29-1.46)		0.53 (0.22-1.28)		0.56 (0.16-1.92)		0.49 (0.14-1.71)	0.26

OR, odds ratio; IC, confidence interval

* Adjusted for number of prenatal consultations and IEN

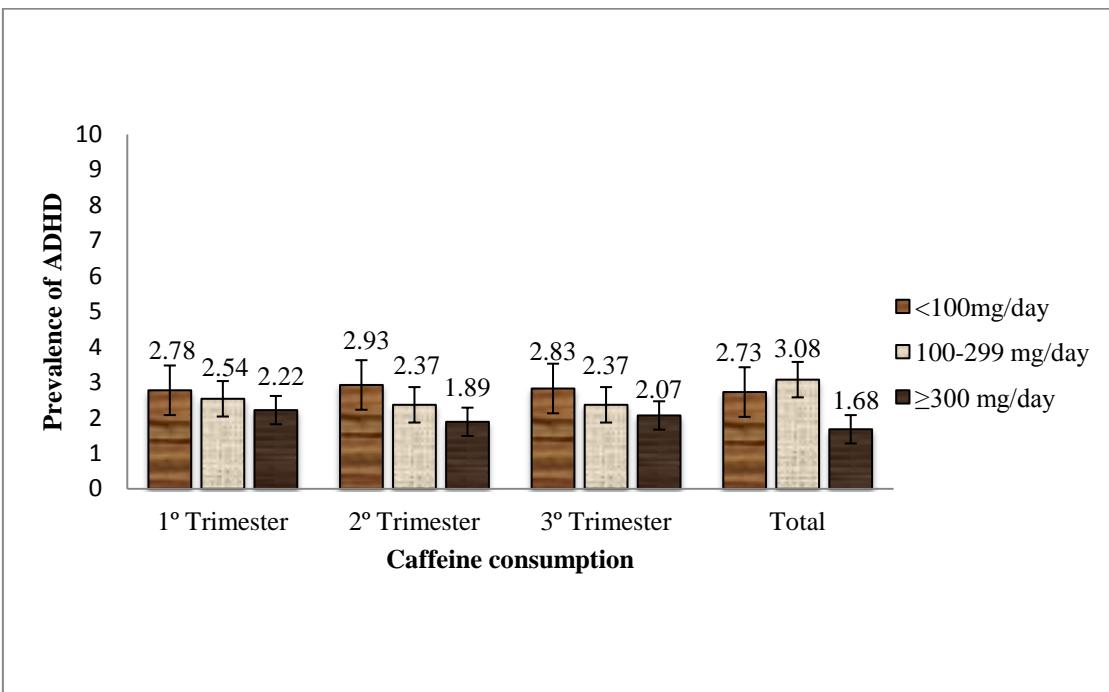


Figure 1. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at the age of six years, according to maternal caffeine consumption (mg/day) in each trimester and during the entire pregnancy.

3.3 Artigo original 2

A ser submetido à revista *American Journal of Clinical Nutrition*

**Consumo de açúcar e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
(TDAH) na infância**

Bianca Del Ponte da Silva
Luciana Anselmi
Maria Cecília F. Assunção
Luciana Tovo-Rodrigues
Alicia Matijasevich
Fernando Barros
Iná S. Santos

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate the association between sugar consumption and Attention Deficit Disorder and Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged six years old. **Methodology:** A birth cohort study included all births in Pelotas, Brazil, in 2004. So far, the participants have been assessed at birth (perinatal study), 3 months and at 1, 2, 4, 6 and 10 years old. Data from the perinatal (N = 4231) and the six-year follow-up (N = 3721) were used at the present analysis. At age 6, sucrose consumption was estimated through the application of a Food Frequency Questionnaire, with a recall time of one year, and the presence of ADHD by means of the Development and Well-Being Assessment (DAWBA), applied to the mothers. The association between sucrose consumption and ADHD was tested by logistic regression.

Results: The average consumption of sucrose between children with and without ADHD was 129.67 (73.72) and 108.49 (69.22) g/day, respectively. Boys in the highest tertile of sucrose consumption (121-525 g/day) had a 3.60 (95% CI: 1.72-7.52) fold increase in the chance of presenting ADHD, compared with those in the lowest tertile (5-71 g/day). This result remained significant after adjustment for confounders (Odds Ratio: 2.67; 95% CI: 1.22-5.85). **Conclusion:** This study suggests that high consumption of sucrose may be a preventable factor in the occurrence of ADHD among boys at the age of 6 years.

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o consumo de açúcar e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças de seis anos de idade. **Metodologia:** Estudo de coorte de nascimentos com todos os nascidos em Pelotas, Brasil, no ano de 2004. Até o momento, os participantes da coorte foram avaliados ao nascer, aos 3 meses e com 1, 2, 4, 6 e 10 anos de idade. Para o presente estudo foram utilizados dados dos acompanhamentos perinatal (N=4231) e 6 anos de idade (N=3721). Aos 6 anos, o consumo de sacarose foi estimado por Questionário de Frequência Alimentar, com recordatório de um ano, e a presença de TDAH, pelo questionário *Development and Well-Being Assessment* (DAWBA), aplicado às mães. A associação entre consumo de sacarose e TDAH foi testada por regressão logística. **Resultados:** O consumo médio de sacarose entre crianças com e sem TDAH foi 129,67 (73,72) e 108,49 (69,22) g/dia, respectivamente. Meninos no maior tercil de consumo de sacarose (121-525 g/dia) apresentaram uma chance 3,60 (IC95%: 1,72-7,52) vezes maior de ter TDAH, comparados aos do menor tercil (5-71 g/dia). Este resultado permaneceu significativo após ajuste para confundidores (Razão de odds: 2,67; IC95%: 1,22-5,85). **Conclusão:** O estudo sugere que o alto consumo de sacarose pode ser um fator prevenível de TDAH entre meninos aos 6 anos de idade.

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) normalmente surge na infância, persistindo na adolescência até a idade adulta, com prejuízos cumulativos ao longo do desenvolvimento dos indivíduos afetados.⁴¹ É um dos mais prevalentes transtornos neurobiológicos no mundo, acometendo crianças em idade escolar.¹ Caracterizado por sintomas persistentes de desatenção, impulsividade e hiperatividade,³ o TDAH é uma doença multifatorial com etiologia complexa e de alta herdabilidade.⁴ A influência dos fatores genéticos e comportamentais na etiologia do TDAH é amplamente aceita na literatura. Estudos sobre exposições nutricionais têm identificado efeito protetor da maior ingestão de ferro,^{42,43} zinco^{44,45} e ácidos graxos poliinsaturados⁴⁶⁻⁴⁸ e efeito adverso da maior ingestão de corantes,⁴⁹⁻⁵¹ conservantes⁵² e açúcar.⁵³⁻⁵⁸

A sacarose, também conhecida como açúcar de mesa ou açúcar refinado, é um glicídio que, quando hidrolisado por enzimas digestivas, é convertido em glicose e frutose. A sacarose é rapidamente metabolizada pelo organismo humano, sendo uma fonte rápida de energia.⁵⁹ A sua principal fonte é a cana de açúcar (*Saccharum officinarum*), que, após processo industrial, é transformada em um produto sólido e cristalino. É um produto amplamente comercializado e muito utilizado na alimentação, inclusive das crianças.⁶⁰

Os possíveis resultados adversos do consumo de açúcar sobre o TDAH ocorreriam por meio de uma maior liberação de dopamina extracelular (um neurotransmissor monoaminérgico da família das catecolaminas) na região do corpo estriado cerebral, que está relacionado ao sistema de recompensa.⁶¹ Em longo prazo, o consumo de açúcar provocaria a dessensibilização de receptores dopaminérgicos, o que resultaria na necessidade de aumento da ingestão, como mecanismo compensatório,

para obter o mesmo nível de satisfação, e, por consequência, acarretando uma progressiva redução de resposta à dopamina após o consumo de açúcar. Tal disfunção da sinalização dopaminérgica promoveria inibição dos mecanismos de controle do córtex frontal, região diretamente ligada à neurobiologia do TDAH.⁶²

Há décadas, estudos com foco na associação entre o consumo de açúcar e déficits de atenção e/ou hiperatividade vêm sendo conduzidos. Wolraich et al, em 1995,⁶³ realizaram uma meta-análise envolvendo 16 estudos experimentais, tendo concluído que o consumo de açúcar não oferece risco para déficit de atenção e/ou hiperatividade em crianças. Estudos mais recentes apresentam resultados conflitantes: alguns sugerem associação positiva entre o consumo de alimentos ou padrões alimentares ricos em açúcar e TDAH,^{56-58,64,65} enquanto outros não encontraram associação.⁶⁶⁻⁶⁸ Considerando a inconsistência entre os achados, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre o consumo de açúcar e TDAH em crianças de seis anos de idade, na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Metodologia

A cidade de Pelotas, localizada no extremo sul do Brasil, possui população aproximada de 330.000 habitantes, residindo predominantemente na zona urbana (93%).⁶⁹ Em 2004 iniciou-se um estudo de coorte de nascimentos na cidade, que incluiu 4231 recém-nascidos (99,2% dos nascimentos naquele ano), filhos de mães residentes na zona urbana do município. Esses foram identificados por meio de visitas às maternidades dos cinco hospitais da cidade. Dentro das primeiras 24 horas após o parto, todas as mães eram entrevistadas e seus filhos avaliados (estudo perinatal). Foram obtidas informações sobre características socioeconômicas, demográficas e reprodutivas, além de utilização de serviços de saúde, atenção pré-natal e complicações

da gravidez. Maiores detalhes metodológicos do estudo podem ser encontrados em outras publicações.²⁶⁻²⁸

Até o momento, os participantes da coorte foram avaliados aos três meses e com um, dois, quatro, seis e dez anos de idade, sendo que as taxas de acompanhamento foram 99,2%, 95,7%, 93,5%, 92%, 90,2% e 86,6%, respectivamente. Até os quatro anos, as entrevistas foram feitas no domicílio, sendo coletados dados sobre a saúde da mãe e sobre o crescimento, desenvolvimento, tipo de alimentação e morbidade da criança.²⁷ Já aos seis anos de idade, a coleta de dados ocorreu em uma clínica construída e equipada especialmente para atender a pesquisa. Além das entrevistas, as crianças foram submetidas a uma ampla avaliação de saúde, que incluiu avaliação psicológica, antropométrica e de composição corporal.²⁸

Para o presente estudo foram utilizados dados dos acompanhamentos perinatal (N=4231) e dos seis anos de idade (N=3721). O desfecho de interesse foi o TDAH, avaliado por meio do *Development and Well-Being Assessment* (DAWBA), aplicado às mães, na forma de entrevista, no acompanhamento dos seis anos. O DAWBA usa as classificações diagnósticas do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4^a edição (DSM-IV) e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) em crianças e adolescentes de 5-17 anos de idade.²⁹ O DAWBA foi traduzido e validado no Brasil por Fleitlich-Bilyk & Goodman.²⁹ Para fazer as diferentes classificações diagnósticas, a partir dos resultados gerados pelo DAWBA, um julgador clínico (*clinical rater*) avaliou e decidiu sobre a presença ou não de sintomas e o prejuízo (impacto) causado por eles na vida da criança, com base nos critérios diagnósticos do CID-10 ou do DSM-IV. No estudo atual utilizaram-se somente os resultados da classificação do DSM-IV. O julgamento clínico foi realizado por uma psiquiatra infantil, supervisionada por outra psiquiatra infantil, a qual traduziu e validou o DAWBA para a população brasileira.²⁹

O consumo alimentar foi investigado utilizando um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) quantitativo, com 54 itens alimentares, respondido pela mãe ou pelo responsável pela criança, com recordatório de um ano. O consumo dos alimentos era informado em número de vezes (1 a 10) por dia, semana, mês ou ano. Para cada item alimentar era apresentada uma porção média pré-estabelecida. Após, era perguntado se a criança havia consumido uma quantidade igual, menor ou maior do que a porção estabelecida. Para fins de análise de composição nutricional, a porção menor foi computada como metade da porção média; a porção maior, como duas vezes a porção média; e, a porção extra grande, como equivalente a 2,5 vezes a porção média. O QFA utilizado aos seis anos foi validado com base em três Recordatórios Alimentares de 24hs, sendo os coeficientes de correlação de *Pearson* de 0,50 para macronutrientes, cálcio, ferro, sódio, vitamina C, colesterol e gordura saturada (resultados não publicados).

A variável consumo de sacarose foi construída a partir da ingestão dos seguintes alimentos: biscoito doce, bolo, guloseimas (balas, chicletes e pirulitos), chocolate, sorvete, achocolatado, açúcar, geléia, refrigerante, suco artificial e bolacha recheada. As frequências de consumo anual, mensal e semanal foram transformadas em frequências diárias. Com isso, foi calculado o consumo diário de cada alimento e calculadas as quantidades de sacarose presentes nos mesmos, utilizando a tabela do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*United States Department of Agriculture – USDA*).⁷⁰ Finalmente, foi calculado o somatório destes valores para obter o consumo total de gramas de sacarose/dia.

Potenciais fatores de confusão na associação entre o consumo de açúcar e TDAH, coletados na entrevista perinatal, foram utilizados nas análises ajustadas: Índice Econômico Nacional (IEN); escolaridade materna (anos de estudo); idade materna

(coletada em anos e categorizada em <20, 20-35 ou >35); situação conjugal (mãe vivendo com ou sem companheiro); tabagismo materno na gravidez (pelo menos um cigarro/dia em pelo menos um trimestre da gestação); consumo materno de álcool na gravidez (sim ou não); acompanhamento pré-natal (sim ou não); número de consultas pré-natais; sintomas de humor materno na gravidez (por meio da pergunta “Durante a gestação a Sra. teve depressão ou problema de nervos?”) (sim ou não); índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional, categorizado em baixo peso ($<18,5\text{ Kg/m}^2$), eutrófica ($18,5\text{-}24,9\text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{-}29,9\text{ Kg/m}^2$) e obesa ($\geq30\text{Kg/m}^2$); consumo pesado ($\geq300\text{mg/dia}$) de cafeína durante a gestação (sim ou não); idade gestacional da criança ao nascer; tipo de parto (normal ou cesárea); baixo peso ao nascer ($<2500\text{ g}$) (sim ou não) e sexo da criança (masculino e feminino).

Variáveis da criança, coletadas aos seis anos, também foram utilizadas: número de irmãos morando na mesma casa; horas noturnas de sono (≥10 ou <10);⁷¹ IMC (<2 escore-z, entre -2 e +2 escore-z, >2 escore-z); Quociente Intelectual (QI), avaliado por meio do *Wechsler Inteligence Scale for Children-III* (WISC-III),⁷² utilizando-se a padronização americana e conversão em escores-z (escore-z <-1 para baixo QI); e consumo diário de café (sim ou não). Depressão materna, avaliada por meio do Edinburgh Postnatal Depression Scale, aplicada na visita dos seis anos e categorizada em <13 (sem depressão) e ≥13 (com depressão),⁷³ foi também investigada como potencial fator de confusão.

Para as análises, foram incluídas crianças de gestações únicas, com informação completa do DAWBA e do QFA aos seis anos de idade (N=3240). Foram realizadas análises descritivas do consumo de sacarose aos seis anos, sendo calculados, para cada uma das variáveis pré-natais, perinatais e da criança, a média e desvio padrão do

consumo de sacarose em g/dia. Nas análises de associação utilizaram-se teste-t para exposições dicotômicas e ANOVA para as politônicas.

Houve interação entre consumo de sacarose e sexo ($p= 0,070$). As análises bruta e ajustada do efeito do consumo de sacarose sobre TDAH foram estratificadas por sexo e realizadas por regressão logística, com ajuste para fatores de confusão (variáveis que se associaram tanto à exposição quanto ao desfecho em nível de $p \leq 0,20$) e para consumo diário de calorias totais. Foram obtidos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para as razões de *odds* (RO). Para as análises multivariáveis, o consumo diário de sacarose foi transformado em tercis. Entre os meninos, o primeiro tercil variou de 4,83 a 71,20 g/dia; o segundo, de 71,28 a 120,96 g/dia; e o terceiro, de 120,98 a 524,87 g/dia. Já entre as meninas, o primeiro tercil variou de 2,84 a 7,21 g/dia; o segundo, de 71,28 a 120,96 g/dia; e o terceiro, de 121,01 a 498,11 g/dia. Análises com o consumo de sacarose na forma contínua foram também realizadas.

Todos os acompanhamentos do estudo da Coorte de Nascimentos de 2004 de Pelotas foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

Resultados

A prevalência de TDAH na população em estudo foi de 2,6% (IC95%: 2,1-3,2%), sendo de 3,4% (IC95%: 2,9-3,9%) entre os meninos e 1,8% (IC95%: 1,4-2,2%) entre as meninas. O consumo médio de sacarose entre as crianças aos seis anos de idade foi 108,49 (69,19) g/dia, sendo 129,67 (73,72) g/dia e 108,49 (69,22) g/dia em crianças com e sem TDAH, respectivamente.

Na Tabela 1 é apresentado o consumo médio de sacarose em gramas por dia aos seis anos, de acordo com variáveis pré-natais, perinatais e da criança aos seis anos de

idade. O consumo de sacarose associou-se inversamente ao IEN, escolaridade materna e paterna e à idade materna. Já o consumo foi significativamente maior entre os filhos de mães sem companheiro, que fumaram, consumiram álcool, apresentaram problemas de humor e foram consumidoras pesadas de cafeínas (≥ 300 mg/dia) durante a gestação e que realizaram menos de seis consultas pré-natais. Filhos de mães com depressão no acompanhamento dos seis anos também consumiram mais sacarose do que os demais. As crianças que nasceram por cesariana, cujos pais fumaram na gestação da mãe, com dois ou mais irmãos na mesma casa, com baixo QI, com IMC entre -2 e 2 escores-z e consumidoras diárias de café.

Os alimentos que mais contribuíram para o consumo de sacarose (68% do total - tanto para meninos como para meninas) foram açúcar, achocolatados, refrigerantes e sucos artificiais. Os meninos com TDAH apresentaram consumo significativamente maior de sucos artificiais, quando comparados aos meninos sem TDAH ($p=0,006$) (Tabela 2). O consumo médio de sacarose entre meninos com TDAH foi de 142,34 (77,60) g/dia, significativamente maior que o consumo do grupo de meninos sem TDAH, que foi de 113,29 (73,17) g/dia ($p=0,002$) (Tabela 2). Entre meninas com e sem TDAH não houve diferença de consumo de sacarose a partir das diferentes fontes (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra os resultados das análises bruta e ajustada da associação entre consumo de sacarose e TDAH, estratificadas por sexo. Na análise bruta, os meninos no maior tercil de consumo de sacarose por dia apresentaram uma chance 3,60 (IC95%: 1,72-7,52) vezes maior de ter TDAH, quando comparados aos do menor tercil tomados como referência. Após ajuste para IEN, escolaridade materna, idade materna, situação conjugal, tabagismo materno na gravidez, consumo materno de álcool na gravidez e número de consultas pré-natais, além de variáveis da criança e da mãe aos seis anos (QI

da criança, consumo de calorias totais pela criança e depressão materna), a associação permaneceu (RO: 2,67; IC95%: 1,22-5,85). Entre as meninas não se observou associação entre alto consumo de sacarose e TDAH, tanto na análise bruta (RO:1,40; IC95%: 0,60-3,27) quanto na ajustada (RO: 1,11; IC95%: 0,41-2,99). Quando o consumo de sacarose foi analisado como variável contínua, a associação com TDAH, entre os meninos, foi de RO: 1,004 (IC95%: 1,001-1,006; p=0,003), a qual permaneceu significativa após ajuste para confundidores (RO: 1,004; IC95%: 1,001-1,006, p=0,004).

Como o alto consumo de sacarose e TDAH foram mais frequentes entre meninos mais pobres (quintis 1, 2 e 3 de IEN), as análises foram repetidas após restringir a amostra a esta população. A associação bruta entre o consumo de sacarose e TDAH foi mantida entre os meninos (RO: 2,23; IC95%: 1,08-4,63; p=0,003) e permaneceu significativa após ajuste para escolaridade materna, idade materna, situação conjugal, tabagismo materno na gravidez, consumo materno de álcool na gravidez, número de consultas pré-natais e consumo de calorias totais pela criança (RO: 3,24; IC95%: 1,37-7,64; p=0,007).

Discussão

Neste estudo, o maior consumo diário de sacarose representou um aumento de 2,67 vezes na chance de ter TDAH entre os meninos, aos seis anos de idade, mesmo após ajuste para vários fatores de confusão. A literatura é conflitante quanto ao efeito de açúcar e a ocorrência de TDAH. Alguns autores relataram associação com consumo de sacarose^{53-55,74} e de padrões alimentares ricos em açúcares,^{56-58,64,65} enquanto outros não detectaram associação com sacarose⁷⁵⁻⁸⁸ ou com padrões de consumo.⁶⁶⁻⁶⁸ As razões para estas divergências incluem desde diferenças na definição operacional da exposição,

até o delineamento, tamanho da amostra e variáveis de confusão consideradas na análise.

Quanto ao modo de avaliação da exposição, alguns investigaram o consumo de sacarose ou carboidrato;^{54,74-77,79-81,83-86,89} outros, o consumo de alimentos ricos em açúcar;^{53,55,57,67,76,78,82,87,88} e ainda outros, padrões alimentares de consumo.^{56,64-66,68}

Aqueles que avaliaram sacarose ou alimentos ricos em sacarose foram, na maioria, estudos experimentais do tipo cruzado duplo-cego,^{54,55,74,79-85,89} com pequeno número de participantes,^{54,55,74,80-85,89} tendo sido apresentados apenas resultados de análises brutas.^{54,55,74,79-85,89}

Os estudos mais recentes, principalmente os de coorte,^{64,66} avaliaram o efeito dos padrões alimentares. Porém, a avaliação por meio de padrões alimentares, não permite identificar a qual componente da dieta deve ser atribuído o efeito. Além disso, o processo de construção dos padrões alimentares é complexo, envolvendo decisões arbitrárias, desde a formação dos grupos de alimentos até a retenção dos padrões e sua interpretação.⁹⁰ Ainda, os padrões alimentares identificados em um estudo são específicos daquela população, prejudicando a comparabilidade entre os achados.

A maioria dos estudos de coorte ou transversais, que incluíram várias centenas de crianças e ajustaram pelo menos para sexo, idade e condição socioeconômica da criança, encontrou associação entre o maior consumo de açúcar ou de padrões alimentares ricos em açúcares e TDAH.^{56-58,64,65} No entanto, diferentemente do presente estudo, avaliaram a exposição por meio do consumo de açúcar exclusivamente a partir do consumo de refrigerantes⁵⁷ ou da construção de um indicador baseado somente no consumo de alimentos doces⁵⁸ ou ainda, por meio de padrões alimentares contendo apenas alimentos doces⁵⁶ ou alimentos doces e ultraprocessados.^{64,65}

A maioria dos autores que investigaram essa associação utilizaram estudos experimentais realizados nas décadas de 80 e 90.^{54,55,74,79-85,89} Os experimentos consistiam em oferecer para um grupo uma bebida adoçada com sacarose e para o outro (controle), a mesma bebida adoçada com aspartame ou sacarina. A maioria não encontrou associação entre o consumo de açúcar e déficit de atenção e/ou hiperatividade.^{33-35,37-40,42-48} Segundo Johnson et al.,⁶² o sistema dopaminérgico é ativado, também, pelo consumo de adoçantes artificiais, o que explicaria o fato de a maioria destes estudos, realizados no passado, não haver encontrado associação.

Uma meta-análise sobre as prevalências de TDAH no mundo, publicada em 2007, indicou variabilidade entre os resultados quando estratificados por continentes, sendo que na América do Norte as prevalências ficaram em torno de 7%; na América do Sul, em cerca de 12%; e, na União Europeia, em 4%.¹ Ao mesmo tempo, dados das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) mostram que a participação do açúcar no total calórico per capita disponível nos países da América do Norte, América do Sul e União Europeia, no ano de 2003, foi de 17,1%, 17,6% e 11,3%, respectivamente.⁹¹ Tais achados corroboram com os resultados do atual estudo, mesmo considerando que avaliações ecológicas são suscetíveis ao viés de falácia ecológica,⁹² em que os acometidos pelo desfecho são subgrupos menos expostos ao fator de risco de interesse.

Embora se suspeite que o consumo de açúcar possa ser um fator de risco para TDAH,⁶² até o momento essa relação não é bem compreendida. Estudos genéticos e de neuroimagem sugerem a disfunção do sistema de recompensa na neurobiologia do TDAH.⁹³⁻⁹⁶ Sabendo-se que certos tipos de alimentos, especialmente aqueles ricos em açúcar, são ativadores do sistema de recompensa,^{62,97,98} é possível que os atuais resultados reflitam o maior consumo de açúcar por indivíduos que desenvolveram o

transtorno independentemente desse fator. Os dados do atual estudo mostraram um alto consumo de açúcar na infância, uma vez que a quantidade de sacarose consumida por dia pelas crianças foi mais de quatro vezes superior a recomendada pela Organização Mundial de Saúde.⁹⁹ O melhor entendimento dos mecanismos genéticos comuns entre as duas condições, bem como análises longitudinais de estudos epidemiológicos são necessários para elucidar a relação entre o consumo de açúcar e TDAH.

A associação entre consumo de açúcar e TDAH esteve presente apenas entre meninos. O sexo é o principal preditor para o transtorno, sendo que estudos populacionais mostram uma relação masculino/feminino de 3/1. Uma explicação para tal discrepância seria a sub-identificação nas meninas com TDAH, devido a diferenças comportamentais. Gaub e Carlson, em uma meta-análise sobre gênero e TDAH, atribuíram essa discrepância a diferenças na expressão fenotípica, já que meninos com TDAH são mais hiperativos/impulsivos, enquanto as meninas são mais desatentas.¹¹ Isso faria com que os meninos fossem mais facilmente identificados pela própria mãe como portadores de algum problema comportamental, o que resultaria na busca de cuidado e, que quando aplicável, no consequente diagnóstico de TDAH.¹¹ Estudos apontam associação positiva entre TDAH e compulsão alimentar.¹⁰⁰⁻¹⁰² O comportamento hiperativo/impulsivo poderia estar associado ao maior consumo de sacarose entre os meninos, sendo o consumo consequência do TDAH invés de seu determinante. Embora existam evidências mostrando essa relação, a falta de análises longitudinais dificulta o entendimento da relação temporal entre exposição e desfecho.

Entre os pontos fortes deste estudo estão a realização do teste de modificação do efeito da sacarose sobre a ocorrência de TDAH conforme o sexo da criança, o fato de ter sido investigado o consumo exclusivo de açúcar por meio de QFA e o emprego de um teste validado para a população brasileira para identificar a presença de TDAH. Não

se identificou na literatura outro estudo que tenha investigado interação do consumo de sacarose com sexo. Porém, estudos cujas amostras foram restritas a meninos, evidenciaram associação entre o consumo de sacarose e deficit de atenção e/ou hiperatividade.^{53-55,89} Com excessão de Behar et al,⁸⁹ os demais autores encontraram associação positiva entre o consumo de sacarose e sintomas de déficit de atenção e/ou hiperatividade.⁵³⁻⁵⁵

O QFA é um instrumento que avalia dieta habitual, ao longo de semanas, meses ou anos. A utilização do QFA como um instrumento para avaliar dieta em um ambiente clínico incorre em imprecisão, especialmente quando o objetivo é quantificar o consumo de nutrientes, devido à complexidade dessa mensuração.¹⁰³ Ao contrário, em estudos epidemiológicos, é o instrumento mais indicado, comparado aos que avaliam a dieta pontual, praticada em um mesmo dia ou em alguns dias.¹⁰³ Conhecer o hábito alimentar é importante, pois quando se quer avaliar a dieta como fator de exposição para desfechos em saúde, não importa o que o indivíduo consome em um único momento, mas sim ao longo do tempo.¹⁰³

Outro aspecto positivo do presente estudo inclui a investigação do desfecho, TDAH, por meio de um instrumento validado e adaptado para a população brasileira²⁹. O DAWBA utiliza critérios diagnósticos reconhecidos internacionalmente, aplicados por um julgador clínico (*clinical rater*), devidamente treinado, e permite a confirmação do diagnóstico do transtorno, baseada nos sintomas, danos e informações qualitativas,.

Neste estudo foi possível ajustar para um grande número de potenciais fatores de confusão, além de realizar uma análise restrita ao grupo de crianças de maior risco para TDAH (as pertencentes a famílias dos menores tercis de IEN), que confirmou os resultados. Ainda é importante destacar o baixo percentual de perdas e recusas durante o acompanhamento dos seis anos, de 9,8%.

Por outro lado, uma importante limitação deste estudo refere-se ao fato de não ter sido possível fazer uma análise longitudinal do consumo de açúcares até os seis anos de idade, devido ao restrito número de itens alimentares, ricos em sacarose, investigados nos acompanhamentos anteriores. Aos quatro anos de idade, por exemplo, foram investigados apenas o consumo de refrigerante, chocolate e guloseimas. As crianças no maior tercil de consumo destes alimentos ingeriam de 24,58 a 372,57 gramas de sacarose/dia. Metade deste grupo manteve alto consumo destes itens alimentares aos seis anos (terceiro tercil de consumo), variando de 120,97 a 524,87g/dia de sacarose a partir destas fontes. Da mesma forma, 40% das crianças no tercil de maior consumo daqueles itens alimentares aos quatro anos estavam também no tercil de maior consumo de sacarose a partir de todas as fontes alimentares investigadas no QFA aos seis anos de idade. É possível, portanto, que o alto consumo de sacarose aos seis anos reflita um comportamento que já estava presente aos quatro anos de idade.

Outras limitações referem-se àquelas inerentes ao uso do QFA, como o viés de memória e a imprecisão na quantificação da dieta. Ainda, o diagnóstico do desfecho, foi feito com base numa única fonte de informação (mães). Considerando que muitas crianças ainda não haviam ingressado na escola e as demais estavam iniciando a vida escolar, seria precoce esperar uma avaliação dos professores a respeito de seu comportamento. No entanto, informações sobre possíveis queixas de professores em relação a problemas de desatenção, impulsividade e hiperatividade da criança foram obtidas na entrevista com a mãe.

Até o momento, não há evidências de que o sistema dopaminérgico dos meninos seja mais sensível à sacarose do que o das meninas. Assim, a ausência de efeito entre essas últimas pode ter sido devida a falta de poder do estudo para este estrato. O cálculo post-hoc de poder foi de 15% entre meninas e de 96% entre meninos. Por fim, a análise

utilizada, transversal, não garante temporalidade entre os eventos, não sendo possível fazer inferências causais entre exposição e o desfecho.

Conclusão

Este estudo revelou que o alto consumo de açúcar, aos seis anos, está associado a maior prevalência de TDAH entre meninos. São necessários outros estudos, que confirmem os atuais achados, antes que se possa fornecer subsídios ao planejamento de intervenções de prevenção e controle do TDAH, com base na alimentação infantil.

Referências

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1215-1220.
3. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
4. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
5. Anselmi L, Menezes A, Barros FC, et al. Early determinants of attention and hyperactivity problems in adolescents: the 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26(10):1954-1962.
6. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: a test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(6):464-470.
7. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *Journal of abnormal child psychology*. 1996;24(5):555-569.
8. Chiu YN, Gau SSF, Tsai WC, Soong WT, Shang CY. Demographic and perinatal factors for behavioral problems among children aged 4–9 in Taiwan. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(4):569-576.
9. Cortese S, Angriman M, Maffeis C, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(6):524-537.
10. Fleitlich B, Goodman R. Social factors associated with child mental health problems in Brazil: cross sectional survey. *Bmj*. 2001;323(7313):599-600.
11. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(8):1036-1045.
12. Rhee SH, Waldman ID, Hay DA, Levy F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108(1):24.

13. Petresco S, Anselmi L, Santos IS, et al. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders among 6-year-old children: 2004 Pelotas Birth Cohort. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2014;49(6):975-983.
14. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1295s-1303s.
15. Parsons AG, Zhou SJ, Spurrier NJ, Makrides M. Effect of iron supplementation during pregnancy on the behaviour of children at early school age: long-term follow-up of a randomised controlled trial. *British journal of nutrition*. 2008;99(05):1133-1139.
16. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *The Lancet*. 2007;369(9561):578-585.
17. Loomans EM, Hofland L, Van der Stelt O, et al. Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5-to 6-year-old children. *Pediatrics*. 2012;130(2):e305-e313.
18. Hughes RN, Beveridge IJ. Sex-and age-dependent effects of prenatal exposure to caffeine on open-field behavior, emergence latency and adrenal weights in rats. *Life sciences*. 1990;47(22):2075-2088.
19. Nakamoto T, Roy G, Gottschalk SB, Yazdani M, Rossowska M. Lasting effects of early chronic caffeine feeding on rats' behavior and brain in later life. *Physiology & behavior*. 1991;49(4):721-727.
20. Mioranza S, Nunes F, Marques DM, et al. Prenatal caffeine intake differently affects synaptic proteins during fetal brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2014;36:45-52.
21. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(3):553-561.
22. da Silva BDP, Anselmi L, Schmidt V, Santos IS. Consumo de cafeína durante a gestação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão sistemática da literatura Caffeine consumption during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cad. Saúde Pública*. 2015;31(4):682-690.
23. Linnet KM, Wisborg K, Secher NJ, et al. Coffee consumption during pregnancy and the risk of hyperkinetic disorder and ADHD: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2009;98(1):173-179.
24. Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicology and teratology*. 1991;13(4):441-448.
25. Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge A. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatrica*. 2010;99(6):925-928.
26. Barros AJ, Santos IdSd, Victora CG, et al. The 2004 Pelotas birth cohort: methods and description. *Revista de saude publica*. 2006;40(3):402-413.
27. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Domingues MR, Barros FC, Victora CG. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2010;dyq130.
28. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, et al. Cohort Profile Update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *International journal of epidemiology*. 2014;43(5):1437-1437f.

29. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(6):727-734.
30. Santos IS, Victora CG, Huttly S, Carvalhal JB. Caffeine intake and low birth weight: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*. 1998;147(7):620-627.
31. Anselmi L, Fleitlich-Bilyk B, Menezes AMB, Araújo CL, Rohde LA. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010;45(1):135-142.
32. Goodman R, Dos Santos DN, Nunes AR, de Miranda DP, Fleitlich-Bilyk B, Almeida Filho N. The Ilha de Maré study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2005;40(1):11-17.
33. Offord DR. Child psychiatric disorders: prevalence and perspectives. *Psychiatric Clinics of North America*. 1985.
34. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):240-244.
35. Cornelis M, Byrne E, Esko T, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Molecular psychiatry*. 2014.
36. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep*. 2012;35(7):967.
37. Renda G, Committeri G, Zimarino M, et al. Genetic determinants of cognitive responses to caffeine drinking identified from a double-blind, randomized, controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(6):798-807.
38. Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(9):1694-1702.
39. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology*. 2010;211(3):245-257.
40. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics*. 2012;129(5):860-868.
41. Barkley RA, Roizman LS. *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)*. Artmed; 2002.
42. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(12):1113-1115.
43. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatric neurology*. 2008;38(1):20-26.
44. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC psychiatry*. 2004;4(1):9.
45. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, et al. Serum zinc correlates with parent-and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):628-636.

46. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2007;28(2):82-91.
47. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*. 2005;115(5):1360-1366.
48. Johnson M, Östlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *Journal of attention disorders*. 2008.
49. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(6):506-511.
50. Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *The journal of pediatrics*. 1994;125(5):691-698.
51. Schab DW, Trinh N-HT. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2004;25(6):423-434.
52. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9598):1560-1567.
53. Prinz RJ, Riddle DB. Associations between nutrition and behavior in 5-year-old children. *Nutrition Reviews*. 1986;44(s3):151-158.
54. Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, et al. Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *The American journal of psychiatry*. 1987.
55. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam H. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics*. 1989;83(1):7-17.
56. Azadbakht L, Esmaillzadeh A. Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition*. 2012;28(3):242-249.
57. Lien L, Lien N, Heyerdahl S, Thoresen M, Bjertness E. Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway. *American journal of public health*. 2006;96(10):1815.
58. Park S, Cho S-C, Hong Y-C, et al. Association between dietary behaviors and attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities in school-aged children. *Psychiatry research*. 2012;198(3):468-476.
59. Lehninger AL. *Lehninger Principios En Bioquímica*. Editorial Omega; 2002.
60. Welsh JA, Sharma AJ, Grellinger L, Vos MB. Consumption of added sugars is decreasing in the United States. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(3):726-734.
61. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-671.
62. Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgraduate medicine*. 2011;123(5):39-49.

63. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children: a meta-analysis. *Jama*. 1995;274(20):1617-1621.
64. Wiles NJ, Northstone K, Emmett P, Lewis G. 'Junk food' diet and childhood behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(4):491-498.
65. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *Journal of attention disorders*. 2011;15(5):403-411.
66. Peacock PJ, Lewis G, Northstone K, Wiles NJ. Childhood diet and behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(6):720-726.
67. Kim Y, Chang H. Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutrition research and practice*. 2011;5(3):236-245.
68. van Egmond-Fröhlich 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. 2012.
69. Censo I. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Fornecido em meio eletrônico:[www. ibge. gov. br/home/estatistica/populacao/censo2010/]* Acessado em. 2010;20(03):2012.
70. USDA Agricultural Research Service [Internet]. USDA nutrient database for standard reference. Washington (DC): USDA; 2014. Available from: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>.
71. Matricciani L, Blunden S, Rigney G, Williams MT, Olds TS. Children's sleep needs: is there sufficient evidence to recommend optimal sleep for children? *Sleep*. 2013;36(4):527.
72. Wechsler D. Escala de inteligência para crianças (WISC III). *São Paulo: Casa do Psicólogo*. 2002.
73. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23(11):2577-2588.
74. Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall Jr JN. Behavioral effects of sucrose on preschool children. *Journal of abnormal child psychology*. 1986;14(4):565-577.
75. Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(4):675-682.
76. Wolraich ML, Stumbo PJ, Milich R, Chenard C, Schultz F. Dietary characteristics of hyperactive and control boys. 1986.
77. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(5):301-307.
78. ROGERS GS, HUGHES HH. Dietary treatment of children with problematic activity level. *Psychological reports*. 1981;48(2):487-494.
79. Gross MD. Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics*. 1984;74(5):876-878.
80. Ferguson HB, Stoddart C, Simeon JG. Double-blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose-aspartame ingestion in normal children. *Nutrition Reviews*. 1986;44(s3):144-150.

81. Kaplan HK, Wamboldt FS, Barnhart M. Behavioral effects of dietary sucrose in disturbed children. *The American journal of psychiatry*. 1986.
82. Rosen LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S, Drabman RS. Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(4):583.
83. Mahan L, Chase M, Furukawa C, et al. Sugar" allergy" and children's behavior. *Annals of allergy*. 1988;61(6):453-458.
84. Roshon MS, Hagen RL. Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *Journal of abnormal child psychology*. 1989;17(3):349-357.
85. Saravis S, Schachar R, Zlotkin S, Leiter LA, Anderson GH. Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics*. 1990;86(1):75-83.
86. Wender EH, Solanto MV. Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics*. 1991;88(5):960-966.
87. Prinz RJ, Roberts WA, Hantman E. Dietary correlates of hyperactive behavior in children. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1980;48(6):760.
88. Barling J, Bullen G. Dietary factors and hyperactivity: a failure to replicate. *The Journal of genetic psychology*. 1985;146(1):117-123.
89. Behar D. Sugar challenge testing with children considered behaviorally" sugar reactive.". *Nutrition & Behavior*. 1984.
90. Olinto M, Kac G, Sichieri R, Gigante D. Padrões alimentares: análise de componentes principais. *Kac G, Sichieri R, Gigante DP, organizadores. Epidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Editora Atheneu*. 2007:213-225.
91. Database. FaAOS, Agriculture FSdRFA, <http://faostat.fao.org/> ODe.
92. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
93. Blum K, Chen AL-C, Braverman ER, et al. Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(5):893.
94. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage*. 2007;34(3):1182-1190.
95. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn JH, et al. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Molecular psychiatry*. 2011;16(11):1147-1154.
96. Rosa NP, Lou H, Cumming P, Pryds O, Gjedde A. Methylphenidate-evoked potentiation of extracellular dopamine in the brain of adolescents with premature birth: correlation with attentional deficit. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;965:434-439.
97. Wise RA. Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;361(1471):1149-1158.
98. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. 2007.
99. Saúde OMd. Ingestão de açúcares por adultos e crianças. Genebra2015.
100. Ptacek R, Kuzelova H, Stefano GB, et al. Disruptive patterns of eating behaviors and associated lifestyles in males with ADHD. *Medical science monitor*:

- international medical journal of experimental and clinical research.* 2014;20:608.
101. Cortese S, Dalla Bernardina B, Mouren M-C. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and binge eating. *Nutrition reviews.* 2007;65(9):404-411.
 102. Reinblatt SP, Leoutsakos JMS, Mahone EM, Forrester S, Wilcox HC, Riddle MA. Association between binge eating and attention-deficit/hyperactivity disorder in two pediatric community mental health clinics. *International Journal of Eating Disorders.* 2015;48(5):505-511.
 103. Willett WC. Future directions in the development of food-frequency questionnaires. *The American journal of clinical nutrition.* 1994;59(1):171S-174S.

Tabela 1. Consumo médio (desvio padrão) de sacarose em gramas/dia, conforme características pré-natais, perinatais e aos seis anos

Variáveis	N (%)	Consumo de sacarose/dia	
		Média (dp)	P
Variáveis sociodemográficas			
IEN †	3239		<0,001
Q1 (mais pobres)	660 (20,4)	115,28 (78,67)	
Q2	653 (20,2)	118,27 (78,09)	
Q3	633 (19,5)	115,30 (67,47)	
Q4	652 (20,1)	103,02 (61,93)	
Q5 (mais ricos)	641 (19,8)	90,83 (56,98)	
Escolaridade materna †	3232		< 0,001
0-4	476 (14,7)	118,76 (85,55)	
5-8	1355 (41,9)	117,95 (72,54)	
9-11	1063 (32,9)	102,63 (57,28)	
12 ou +	338 (10,5)	76,87 (50,66)	
Idade materna †	2238		<0,001
<20	618 (19,1)	120,49 (80,36)	
20-35	2271 (70,1)	106,84 (66,82)	
>35	349 (10,8)	98,69 (60,18)	
Situação conjugal*	3239		< 0,001
Sem companheiro	510 (16,5)	117,71 (71,50)	
Com companheiro	2729 (83,5)	106,85 (68,64)	
Variáveis pré-natais			
Tabagismo materno na gravidez*	3239		< 0,001
Não	2366 (73,1)	105,56 (68,75)	
Sim	873 (26,9)	116,71 (69,75)	
Tabagismo paterno na gravidez*	3239		< 0,001
Não	2256 (69,7)	102,98 (65,91)	
Sim	983 (30,3)	114,42 (75,87)	
Consumo materno de álcool na gravidez*	3239		0,011
Não	3130 (96,6)	108,00 (68,97)	
Sim	109 (3,4)	125,04 (74,03)	
Acompanhamento pré-natal*	3239		0,981
Não	41 (1,3)	108,76 (59,12)	
Sim	3198 (98,7)	108,52 (69,33)	
Número de consultas pré-natais*	3071		<0,001
< 6	509 (16,6)	120,17 (78,35)	
≥ 6	2562 (83,4)	105,87 (66,48)	
Sintomas de humor materno na gravidez†	3237		0,041
Não	2436 (75,3)	107,47 (69,25)	
Sim, não tratado	693 (21,4)	109,98 (67,12)	
Sim, tratado	108 (3,3)	123,67 (78,99)	

*Teste t

†Anova

Continuação da Tabela 1

Variáveis	Consumo de sacarose/dia		
	N (%)	Média (dp)	P
Variáveis pré-natais			
IMC pré-gestacional†	1906		0,098
Baixo peso	63 (3,3)	125,80 (71,46)	
Eutrófico	1089 (57,1)	108,41 (71,43)	
Sobre peso	522 (27,4)	107,01 (66,92)	
Obeso	232 (12,2)	115,03 (71,05)	
Consumo pesado de cafeína durante toda a gestação*	3231		0,013
Não	2725 (84,6)	107,28 (75,68)	
Sim	506 (15,4)	115,38 (67,90)	
Variáveis perinatais			
Idade gestacional *	3218		0,247
< 37 semanas	324 (10,1)	112,71 (78,09)	
≥ 37 semanas	2894 (89,9)	108,08 (68,45)	
Tipo de parto*	3239		<0,001
Normal	1464 (45,2)	100,73 (64,63)	
Cesário	1775 (54,8)	115,20 (72,21)	
Baixo peso ao nascer*	3238		0,974
Não	2985 (92,2)	108,58 (69,67)	
Sim	253 (7,8)	108,45 (64,29)	
Sexo*	3239		<0,001
Feminino	1559 (48,1)	103,10 (73,28)	
Masculino	1680 (51,9)	113,62 (64,09)	
Variáveis da criança e da mãe aos seis anos			
Número de irmãos*	3149		<0,001
< 2	2308 (73,3)	104,28 (64,45)	
≥ 2	841 (26,7)	121,08 (77,68)	
Quociente Intelectual<-1 escore-z*	3176		<0,001
Sim	532 (16,8)	121,82 (81,26)	
Não	2644 (83,2)	106,43 (66,20)	
Sono*	3149		0,178
<10hs	845 (26,8)	111,50 (70,88)	
≥10hs	2304 (73,2)	107,85 (68,80)	
IMC†	3146		0,008
<-2 escores-z	629 (20,0)	106,68 (68,66)	
-2 e 2 escores-z	2014 (64,0)	111,44 (71,23)	
>2 escores-z	503 (16,0)	101,38 (61,90)	
Consumo diário de café pela criança*	3148		<0,001
Não	2040 (64,8)	105,30 (64,81)	
Sim	1108 (35,2)	115,32 (76,67)	
Depressão materna			<0,001
Não	2757 (83,5)	1104,24 (65,02)	
Sim	546 (16,5)	128,97 (87,42)	

*Teste t

†Anova

Tabela 2. Consumo de sacarose (g/dia) a partir dos itens alimentares investigados, entre crianças com e sem TDAH aos seis anos de idade.

Itens alimentares	Meninos			Meninas		
	Sem TDAH (N= 1621)		Com TDAH (N= 59)	Sem TDAH (N= 1532)		Com TDAH (N= 27)
	Média (dp)	Média (dp)	P*	Média (dp)	Média (dp)	P*
Biscoito doce	2,41 (4,27)	2,99 (5,12)	0,299	2,22 (4,56)	1,59 (2,49)	0,459
Bolo	9,13 (17,55)	10,33 (12,02)	0,587	8,48 (14,12)	7,66 (8,51)	0,753
Guloseimas	6,08 (11,54)	7,60 (10,55)	0,299	6,11 (11,83)	9,34 (13,26)	0,145
Chocolate	2,47 (4,90)	3,09 (5,00)	0,321	2,33 (4,32)	2,93 (5,43)	0,464
Sorvete	1,43 (3,16)	2,16 (5,25)	0,076	1,30 (4,32)	1,48 (2,41)	0,664
Achocolatado	16,69 (13,51)	17,45 (13,30)	0,703	14,43 (11,90)	12,62 (9,73)	0,490
Açúcar	21,92 (31,72)	25,24 (34,06)	0,412	20,31 (30,69)	17,45 (22,91)	0,619
Geléia	2,16 (9,11)	4,18 (13,45)	0,089	1,97 (7,49)	1,85 (5,48)	0,931
Refrigerante	16,82 (28,44)	20,82 (30,39)	0,270	16,13 (25,73)	20,15 (33,99)	0,406
Suco artificial	21,10 (28,45)	31,11 (34,82)	0,006	18,85 (24,46)	17,89 (24,59)	0,834
Bolacha recheada	9,01 (14,14)	11,11 (16,53)	0,246	7,61 (12,44)	9,92 (13,05)	0,322
Total	113,29 (73,17)	142,34 (77,60)	0,002	103,42 (64,44)	102,97 (57,31)	0,971

*Teste *t*

Tabela 3. Análise bruta e ajustada da associação entre tercis de consumo de sacarose em gramas/dia e TDAH aos seis anos.

Consumo de sacarose (g)	Análise bruta		Análise ajustada*	
	Razão de Odds (IC95%)	p†	Razão de Odds (IC95%)	p†
Meninos (n=1680)		<0,001		0,014
4,83 - 71,20	1		1	
71,28 – 120,96	1,31 (0,56-3,10)		1,06 (0,43-2,65)	
120,98 – 524,87	3,60 (1,72-7,52)		2,67 (1,22-5,85)	
Meninas (n=1559)		0,284		0,840
2,84 - 71,21	1		1	
71,28 – 120,96	0,64 (0,23-1,79)		0,61 (0,20-1,84)	
121,01 – 498,11	1,40 (0,60-3,27)		1,11 (0,41-2,99)	

*Análise ajustada para variáveis pré-natais: IEN, escolaridade materna, idade materna, situação conjugal, tabagismo materno na gravidez, consumo materno de álcool na gravidez, número de consultas pré-natais, sintomas maternos de humor na gravidez; variáveis da criança e da mãe aos 6 anos: QI da criança, consumo de calorias totais pela criança e depressão materna.

†Regressão logística

4. Nota à imprensa

Fatores nutricionais interferem no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade?

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é frequente entre crianças em idade escolar. Crianças com TDAH apresentam falta de atenção, impulsividade e hiperatividade, que interferem negativamente no desempenho escolar e na relação intrafamiliar. A origem do transtorno não está bem estabelecida, mas se sabe que há forte contribuição genética. Suspeita-se que o consumo alimentar pela mãe no período gestacional ou pela criança pode estar relacionado ao desenvolvimento do transtorno. Alguns estudos vêm investigando esta relação.

O consumo de cafeína durante a gestação, o consumo de açúcar pela criança e TDAH foi tema da tese de doutorado da Nutricionista Bianca Del Ponte da Silva, realizada no Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, sob orientação da Professora Doutora Iná dos Santos.

O estudo utilizou dados de diferentes visitas aos participantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004. No acompanhamento realizado em 2010/2011, cerca de 3700 crianças foram avaliadas na clínica localizada no Centro de Pesquisas em Saúde Amílcar Gigante, para responderem questões sobre hábitos de vida e saúde em geral, incluindo saúde mental.

Na primeira análise, foi avaliado o efeito do consumo de cafeína durante a gravidez sobre TDAH. A cafeína é uma substância que está presente em maior quantidade no chimarrão e no café, mas também (em menor quantidade) em refrigerantes que contêm cola ou guaraná, no chocolate, chá preto e alguns medicamentos, como analgésicos. Neste estudo as fontes utilizadas para medir o consumo de cafeína foram café e chimarrão. O estudo mostrou que o consumo de cafeína durante a gestação não esteve associado ao TDAH aos 6 anos de idade.

A segunda análise foi acerca do efeito do consumo de açúcar pela criança sobre a ocorrência de TDAH aos seis anos de idade. O aporte de açúcar foi avaliado a partir do consumo de biscoitos doces, bolos, guloseimas (balas, chicletes e pirulitos), chocolates, sorvetes, achocolatados, açúcares, geléias, refrigerantes, sucos artificiais e bolachas recheadas. O estudo mostrou que os meninos com consumo de açúcar superior a 121 g/dia (o que equivaleria, aproximadamente, a 5 colheres das de sopa de açúcar refinado ou 2 latas de refrigerante ou 1 litro de suco artificial ou 3 fatias grandes de bolo

ou 1 pacote de bolachas recheadas) apresentaram uma chance 2,7 vezes maior de ter TDAH aos seis anos.

Em síntese, o consumo de cafeína durante a gestação não revelou risco para o desenvolvimento de TDAH. Por outro lado, o consumo de açúcar pela criança esteve associado a uma maior prevalência de TDAH, entre os meninos, aos seis anos. Estas evidências têm grande importância para saúde pública uma vez que sugerem que o alto consumo de açúcar pode ser um fator prevenível de TDAH na infância.