



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

MURILO TOLÊDO CALAFANGE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMAÇÃO
SUBCLÍNICA E O AUMENTO DE ONDAS LENTAS DELTA (2-4 HZ) E THETA (4-7
HZ) OBSERVADAS NO EEG QUANTITATIVO DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Recife, 2023

MURILO TOLÊDO CALAFANGE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMAÇÃO
SUBCLÍNICA E O AUMENTO DE ONDAS LENTAS DELTA (2-4 HZ) E THETA (4-7
HZ) OBSERVADAS NO EEG QUANTITATIVO DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para obtenção do
título de mestre em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento.
Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Prof^a. Dr^a Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro

Coorientador: Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas

Recife, 2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

- C142a Calafange, Murilo Tolêdo.
 Associação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas delta (2-4 Hz) e Theta (4-7 Hz) observadas no EEG quantitativo de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) / Murilo Tolêdo Calafange – 2023.
 47 p.
- orientadora: Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro
 coorientador: Valdenilson Ribeiro Ribas
 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2023.
 Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Eletroencefalografia. 2. TDAH. 3. Marcadores biológicos. 4. Inflamação. Castro, Ana Elisa Toscano Meneses da Silva (orientadora). Ribas, Valdenilson Ribeiro (coorientador). III. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2024 - 177)

MURILO TOLÊDO CALAFANGE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS DE INFLAMAÇÃO
SUBCLÍNICA E O AUMENTO DE ONDAS LENTAS DELTA (2-4 HZ) E THETA (4-7
HZ) OBSERVADAS NO EEG QUANTITATIVO DE PACIENTES COM
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para obtenção do
título de mestre em Neuropsiquiatria e
Ciências do Comportamento.

Área de concentração: Neurociências

Aprovada em: 28/02/2023

Prof^a. Dr^a Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro
Orientadora (UFPE)

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas
Coorientador

Prof. Dr. RAUL MANHAES DE CASTRO
Examinador (UFPE)

Dr. HUGO ANDRE DE LIMA MARTINS
Examinador Externo à Instituição

Dr. MARCELO TAVARES VIANA
Examinador Externo à Instituição

AGRADECIMENTOS

Diante de uma longa caminhada profissional, tenho muita gratidão pelas pessoas que me acompanharam e acompanham: meu pai Murilo Calafange que já se foi, exemplo de pessoa que eu tento me espelhar; minha tia Selene Calafange, por nunca desacreditar de mim, sem seu apoio eu não sei onde estaria hoje em dia; a minha amada esposa Clenes de Oliveira Mendes Calafange, parceira na vida e na paixão pelas neurociências, que como outro exemplo maravilhoso de ser humano, me ensina todos dias a evoluir; a minha orientadora prof.^a Ana Elisa Toscano que acreditou no meu trabalho e abraçou a causa com muito afinho e uma atenção carinhosa e exigente, para mim pressupostos básicos de grandes mestres, sempre dirigidas aos seus orientandos; Ao meu coorientador, mestre e amigo Valdenilson Ribeiro Ribas, pela amizade e paciência em me ensinar basicamente quase tudo que eu sei hoje no meu campo prático. Sem o seu apoio e confiança eu não seria o profissional no qual me tornei. Eternos agradecimentos!

E por fim, a todos os meus pacientes que me fizeram aprender a cada dia que não se pode jamais se acomodar diante da diversidade de possibilidades do ser humano.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo avaliar a associação e correlação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e intolerância alimentar e o aumento de padrões de ondas lentas (delta e Theta) observadas na Eletroencefalografia Quantitativa de pacientes com diagnóstico clínico de Transtorno de Déficit de atenção com Hiperatividade – TDAH. Também foi utilizado o exame de Neurometria Funcional (NF) que mensura o funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA), adrenal, fígado e microcirculação respiratória e se existe alguma disfunção nos intestinos que possam apresentar níveis de alergia, hipersensibilidade e intolerância alimentar caracterizando também um quadro inflamatório e dificuldade de absorção e metabolização de nutrientes importantes precursores de síntese de neurotransmissores. Na literatura, há achados demonstrando a associação entre o exame de Neurometria Funcional e os biomarcadores sanguíneos indicadores de anemia, inflamação subclínica e disfunção endotelial. Embora, existam relatos na literatura, de inflamação subclínica e de excesso de ondas lentas em pacientes com TDAH na região pré-frontal, ainda são escassos os estudos envolvendo a associação entre Neurometria Funcional, biomarcadores sanguíneos indicadores de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas observadas no eletroencefalograma.

Palavras-chave: eletroencefalografia; TDAH; marcadores biológicos; inflamação.

ABSTRACT

This master's thesis aims to evaluate the association and correlation between blood biomarkers of subclinical inflammation and food intolerance and the increase in slow wave patterns (delta and theta) observed in the Quantitative Electroencephalography of patients with a clinical diagnosis of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity – ADHD. The Functional Neurometry (NF) exam was also used, which measures the functioning of the autonomic nervous system (ANS), adrenal glands, liver and respiratory microcirculation and also if there is any dysfunction in the intestines that may present levels of allergy, hypersensitivity or food intolerance characterizing also an inflammatory condition and difficulty in absorbing and metabolizing nutrients that are important precursors for the synthesis of neurotransmitters. In the literature, there are findings demonstrating the association between the Functional Neurometry test and blood biomarkers that indicate anemia, subclinical inflammation and endothelial dysfunction. Although there are reports in the literature of subclinical inflammation and excess slow waves in patients with ADHD in the prefrontal region, there are still few studies involving the association between Functional Neurometry, blood biomarkers indicative of subclinical inflammation and the increase in slow waves observed on the electroencephalogram.

Keywords: electroencephalography; ADHD; biological markers; inflammation.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparativo de ondas Delta frontal gr. controle e tdah.....	25
Gráfico 2	Comparativo de ondas Delta temporal e SMR gr. controle e tdah.....	25
Gráfico 3	Comparativo de ondas Delta temporal e parietal gr. controle e tdah.....	26
Gráfico 4	Comparativo de ondas Delta occipital gr. controle e tdah.....	26
Gráfico 5	Comparativo de ondas Theta frontal gr. controle e tdah.....	27
Gráfico 6	Comparativo de ondas Theta temporal e SMR gr. controle e tdah.....	28
Gráfico 7	Comparativo de ondas Theta temporal e parietal gr. controle e tdah.....	28
Gráfico 8	Comparativo de ondas Theta occipital gr. controle e tdah.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Exame de NF sem tdah gr. controle	22
Tabela 2	Biomarcadores sanguíneos sem tdah gr. controle	22
Tabela 3	Exame de NF com tdah	23
Tabela 4	Biomarcadores sanguíneos gr. tdah	23
Tabela 5	Associação dos resultados de NF e biomarcadores	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	Controle da Ansiedade
EEG	Eletroencefalogra
EEGQ	Eletroencefalografia Quantitativa
EM	Mínimo esperado
EO	Eosinófilos
ER	Faixa esperada
FB	Fibrinogênio
HD	Hemodinâmica
ICR	Índice Barorreflexo
IGE	Imunoglobulina E.
IVR	Valor de referência para inflamação
MED (MÍN-MÁX)	Mediana/(Mínimo-Máximo)
N	Neutrófilos
NF	Neurometria Funcional
PCR	Proteína C-Reativa
RP	Resposta fisiológica
SF	Ferritina sérica
SMR	Ritmo Sensório Motor
TL	Leucócitos totais
VD3	25-hidroxi-vitamina D3

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE	13
3	METODOLOGIA	15
3.1	NEUROMETRIA FUNCIONAL	15
3.2	ELETROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA	18
4	ESTATÍSTICA	20
4.1	CÁLCULO AMOSTRAL QUI-QUADRADO	20
4.2	TESTE QUI-QUADRADO POR TABELA DE CONTIGÊNCIA	20
5	RESULTADOS	22
5.1	ASSOCIAÇÃO RESULTADOS NF E BIOMARCADORES	22
5.2	RESULTADOS DO EEGQ	24
6	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	34
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	39
	APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE	42
	APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (RESPONSÁVEL LEGAL DO MENOR)	43
	ANEXO A - ARTIGO 1	46
	ANEXO B - ARTIGO 2	47

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção com ou sem Hiperatividade já transitou pela nosografia médica com diversas classificações (Rathi and Bhatia 2013). Antes de 1930, foi chamado de Defeito Mórbito do Controle Moral (Vieira Caliman 2010), em 1930, mudou-se para Dano Cerebral Mínimo (Taylor 2011), em 1960, modificou-se para Disfunção Cerebral Mínima (Strother 1973), em 1968, resolveu-se classificar de Reação Hiperkinética Infantil (DSM-II) (Baumeister, Henderson et al. 2012), em 1980, de Síndrome do Déficit de Atenção com ou sem Hiperatividade e residual – SDA (DSM-III), em 1987, de Distúrbio de Déficit de Atenção / Hiperatividade - DDAH (DSM-III-R) e em 1994, recebeu a classificação, que perdura até hoje, de Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade – TDAH (DSM-IV) (Rathi and Bhatia 2013).

Queixas escolares de desatenção e hiperatividade atingem um percentual de 25% das pessoas, chegando a afetar até 7% das crianças em idade escolar, similarmente, em todo o mundo (Quinn, Chang et al. 2017). Até 60% dos pacientes diagnosticados na infância continuam apresentando sintomas na idade adulta (Schmitz, Polanczyk et al. 2007). Diagnóstico em pacientes do gênero masculino é 3 a 4 vezes mais frequente do que em pacientes do gênero feminino (Quinn, Chang et al. 2017).

No TDAH, os sintomas de déficit de atenção, impulsividade e hiperatividade e as demais anormalidades, comumente, são analisados no contexto funcional, envolvendo: alterações hormonais (Viudes and Brecaïlo 2014), de neurotransmissores noradrenérgicos (Quintero and Castaño de la Mota 2014), de desequilíbrio de GABA e glutamato (Bruxel 2016), serotoninérgicos (Müller 2017) e dopaminérgicos (Azeredo 2014) e de ondas cerebrais (Paludo 2017).

Os estudos dos padrões observados no EEG Quantitativo na literatura apresentam maior destaque na razão Theta/ Beta (Arns, Conners et al. 2013), onde o algoritmo que interliga o computador ao amplificador, calcula o total de ondas Theta (4-7 Hz) e compara ao total de ondas Beta (15-23 Hz). O resultado esperado dessa relação para que não se encontre associação com os padrões de atividades elétricas cerebrais encontrados no TDAH fica entre 1.2 e 2. Quando o valor dessa razão Theta/ Beta fica acima de 2, indica excesso de ondas lentas do tipo Theta (4-7 Hz), quando comparadas ao total de ondas rápidas do tipo Beta (15-23 Hz) (Ribas, Ribas et al. 2016).

Entretanto, a literatura parece ainda ser muito escassa em se tratando de estudos que demonstrem uma associação entre a alimentação e a qualidade da geração de energia representada na atividade elétrica cerebral, sobretudo, em indivíduos que apresentem incompatibilidade alimentar (intolerância, alergia ou hipersensibilidade) ou níveis de inflamação em pessoas com o diagnóstico de TDAH. (Misiak, Wojta-Kempa et al. 2022)

2. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE -TDAH

O TDAH é denominado como um distúrbio do neurodesenvolvimento na recente atualização do DSM5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da American Psychiatric Association. Embora os sintomas e o comprometimento do TDAH sejam frequentemente graves na infância, eles geralmente avançam à medida que as crianças crescem, com o comprometimento geralmente persistindo na época adulta.(Weibel, Menard et al. 2020)

O quadro clínico na idade adulta, assim como na infância, compreende a tríade de desatenção, hiperatividade e impulsividade. No entanto, são diferenças notáveis: a hiperatividade é frequentemente introspectiva e os sintomas de desatenção podem ser mascarados por sintomas de ansiedade ou estratégias compensatórias do tipo obsessivo. O TDAH usualmente é diagnosticado na infância, mas não é incomum que a diagnose seja realizada mais tarde. O equívoco em reconhecer os sintomas que levam ao diagnóstico correto ou, alternativamente, fatores compensatórios bem desenvolvidos que mascaram de alguma forma os sintomas, podem ser duas razões subjacentes para a demora mais prolongada em um diagnóstico mais efetivo e assertivo. (Weibel, Menard et al. 2020)

Outros sintomas, como desregulação do humor ou sintomas relacionados à função executiva, também são comuns em crianças e adultos. Além disso, em adultos, o TDAH costuma estar associado a outros transtornos psiquiátricos (em 80% dos casos), o que dificulta ainda mais o diagnóstico. Esses transtornos variam de transtornos de humor (unipolar ou bipolar) a transtornos de ansiedade e outros transtornos do neurodesenvolvimento e transtornos de personalidade, especialmente transtornos de personalidade borderline e antissocial. (Schiweck, Arteaga-Henriquez et al. 2021)

Os distúrbios do sono, particularmente a síndrome das pernas inquietas e a hipersonia, podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos com o TDAH. O TDAH e os sintomas associados a comorbidades são responsáveis por graves disfunções em múltiplos domínios, levando a consequências acadêmicas, sociais, ocupacionais e familiares. O impacto de outros transtornos psiquiátricos como fatores agravantes também deve ser considerado. Incapacidade considerável e baixa qualidade de vida entre adultos com TDAH requerem avaliação e tratamento otimizados. O procedimento diagnóstico para TDAH em adultos deve ser sistemático. Uma vez feito

um diagnóstico positivo, a avaliação pode descrever a gravidade e a extensão do comprometimento no nível individual. Um exame completo também deve avaliar as condições médicas relacionadas ao TDAH para que o atendimento individualizado possa ser fornecido.(Becker 2020)

Descobertas nos últimos anos mostraram que o TDAH em crianças e adultos tem uma base genética específica que aumenta o risco não apenas desse distúrbio, mas também de outros diagnósticos psiquiátricos independentes e medidas socialmente relacionadas, como resultados escolares e de aprendizagem. Como esse novo conhecimento pode ser aplicado para apoiar o tratamento e o diagnóstico? Em termos de diagnóstico, o primeiro passo pode ser identificar variantes raras em adultos e crianças, o que pode ajudar a distingui-las de outras síndromes genéticas ou distúrbios neurológicos. No entanto, isso exigirá uma validação adicional dos resultados. Para a maioria dos pacientes, variantes comuns não parecem explicar variações suficientes para serem úteis na previsão do diagnóstico. Isso pode mudar se a análise do pool genético ou os escores de risco poligênico permitirem uma interpretação substancial da herança.(Grimm, Kranz et al. 2020)

3. METODOLOGIA

Foram selecionados 93 pacientes do gênero masculino com idades entre 8 e 21 anos. Os sujeitos foram divididos em 2 grupos: a) Grupo de pacientes com declarações médicas, atestando que não apresentam TDAH (CONTROLE, n = 32) e b) Grupo de pacientes com diagnóstico médico de TDAH (TDAH, n = 61). A avaliação foi realizada na categoria duplo-cego, nem o paciente sabia do diagnóstico médico e nem a pessoa que realizou a avaliação sabia do diagnóstico médico do paciente.

Os grupos, assim formados, foram avaliados em três etapas:

1ª Etapa: Avaliação por meio da Neurometria Funcional para investigar sinais de incompatibilidade alimentar. Este exame dura entre 06 e 10 minutos, em média, individualmente. O resultado sai após a realização do exame.

2ª Etapa: Avaliação do padrão de atividade elétrica cerebral compatível com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) por meio do EEG Quantitativo em cada paciente. Este exame dura 40 minutos, em média, individualmente. O resultado sai após a realização do exame.

Observação: 1ª e 2ª Etapas serão realizadas juntas na primeira consulta gratuita ao voluntário da pesquisa no ICerPE.

3ª Etapa: Avaliação dos seguintes biomarcadores por meio da coleta de sangue em laboratórios particulares custeado pelo autor Murilo Tolêdo Calafange: hemograma, ferritina sérica, proteína C reativa, fibrinogênio, vitamina D3 e IgE.

3.1 NEUROMETRIA FUNCIONAL

A Neurometria Funcional é uma metodologia que possibilita uma conexão entre recursos de Biofeedback já demonstrados na comunidade científica, como: sensor de variabilidade cardíaca (HRV), coerência cardíaca (sincronia entre as frequências do ciclo respiratório, batimento cardíaco e pressão arterial), sensores de temperatura periférica, de frequência respiratória e cardíaca (Ribas, Ribas et al. 2020). Este método foi organizado para se realizar uma análise estabelecida em 3 (três) posições: Decúbito dorsal; levantar-se e ortostático (DLO), chamada de Análise DLO, estruturada em 6 categorias, denominadas de: I) Controle de ansiedade; II) Variabilidade Cardíaca, III) Índice barorreflexo; IV) Hemodinâmica; V) Resposta fisiológica e VI) Neurometria encefálica (Ribas, Guerra Ribas et al. 2020).

Neste estudo, foram avaliadas com o método de Neurometria, apenas 4 categorias: 1) Controle de ansiedade, 2) Índice barorreflexo, 3) Hemodinâmica e 4)

Resposta fisiológica. Na primeira categoria deste estudo, denominada de controle de ansiedade, mede-se a resposta não cognitiva (não controlada voluntariamente de forma racional), ou seja, é a resposta do SNA (Choi, Thakur et al. 2021). O autor utiliza sensores de resposta galvânica da pele (condutância dérmica) (Yang, McCoy et al. 2021). Estes sensores aplicam uma voltagem elétrica muito pequena e imperceptível na pele, especificamente, na superfície volar dos dedos indicadores e médio, onde existem inúmeras glândulas de suor, permitindo-se mensurar a impedância da corrente elétrica em unidades de microohm (Ribas, Guerra Ribas et al. 2020).

As medidas dos sinais do SNA se dão pela captação de baixas frequências, separando-as em simpático por meio de vasoconstrições, representando o registro do efeito da percepção dos estímulos externos pelas frequências 0,01 a 0,04 Hz e da percepção dos estímulos internos pelas frequências 0,04 a 0,20 Hz, e ainda do parassimpático através de vasodilatações, expressas pelas frequências 0,20 a 0,50 Hz (Ribas, Ribas et al. 2021).

A segunda categoria, índice barorreflexo, diz respeito ao funcionamento dos barorreceptores (Urbancsek, Forgacs et al. 2021). Quanto mais os barorreceptores são ativados, mais oxigênio funcional são transportados para as mitocôndrias (Ribas, Ribas et al. 2020), especialmente, nos locais onde as mitocôndrias mais se aglomeram, que são: cérebro, músculos e gânglios (Johannsen and Ravussin 2009). Entretanto, é relevante esclarecer que oxigênio funcional não é saturação de oxigênio.

A saturação de oxigênio mede a quantidade de hemoglobina atualmente ligada ao oxigênio em comparação com a quantidade de hemoglobina não ligada. A hipoxemia pode levar a muitos efeitos adversos agudos em sistemas de órgãos individuais (Hafen and Sharma 2018). Entretanto, ter oxigênio no sangue não garante que esse oxigênio esteja chegando em quantidade suficiente nas mitocôndrias do cérebro e de todos os músculos, ou seja, pode haver uma dificuldade no transporte do oxigênio por anemia (Hammoudi, Ceccaldi et al. 2021), inflamação subclínica (Ionica, Aburel et al. 2020) ou aterosclerose (Hulsmans, Van Dooren et al. 2012).

Os pulsos barorreflexos podem ser contabilizados na Neurometria Funcional em um percentual estatístico denominado pelo autor de índice barorreflexo e este cálculo só oferece segurança de que oxigênio funcional chegou aos centros

vasomotores em quantidades suficientes, quando contabiliza 90% ou mais (Ribas, Guerra Ribas et al. 2020).

A terceira categoria, denominada de hemodinâmica, aborda o funcionamento, com movimento ativo e constante, dos mecanorreceptores, indicando que existe um bom fluxo no deslocamento do sangue em nível de microcirculação respiratória sanguínea (Ribas, Ribas et al. 2020), desde o seio da carótida até o arco da aorta.

No processo de investigação do funcionamento do transporte de oxigênio, destaca-se ainda, a quarta categoria intitulada de resposta fisiológica que atesta também a funcionalidade dos sistemas simpático e parassimpático viabilizada por meio do sensor de termorregulação localizado na falange proximal anular (Alves Pereira, Suliano et al. 2016). Esta categoria avaliada neste estudo tem sido mencionada na literatura como forte indicador de algum tipo de reação alimentar (intolerância, alergia ou hipersensibilidade), quando a temperatura periférica dos pacientes apresenta valores inferiores a 31.5 ° C.

Todos os exames com o método de Neurometria Funcional aconteceram em uma sala com ar-condicionado a uma temperatura de 19° ± 2° C. Os equipamentos e sensores desse método, já registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são atualizados/ calibrados periodicamente, possibilitando a avaliação funcional do sistema nervoso autônomo (SNA), sinais neurofisiológicos e mapeamento cerebral/neuroimagens, sob o Reg. ANVISA nº 81403519002. A forma de captação e análise dos sinais biológicos por cada sensor regulado em algoritmos organizados pela Transformada de Fourier estão registradas no ***Journal of Psychology and Psychotherapy Research*** (DOI: <https://doi.org/10.12974/2313-1047.2020.07.1>) (Ribas, Guerra Ribas et al. 2020).

Todos os pacientes foram avaliados no Instituto do Cérebro de Pernambuco (ICerPE). Antes da avaliação pela Neurometria Funcional, foram realizadas as seguintes medidas: peso [Kg], altura [m], circunferência abdominal [cm] e índice de massa corpórea. Os pacientes, normalmente, procuram o ICerPE, com os objetivos de se submeterem as avaliações completas com Neurometria Funcional e Eletroencefalografia Quantitativa. Critério de elegibilidade: inclusão: foram incluídos pacientes que relataram não praticar atividade física com frequência, não faziam uso de suplementos e não tinham acompanhamento nutricional. Exclusão: foram excluídos os pacientes que faziam uso de medicamentos de controle de glicose, de colesterol e medicamentos controlados.

Após as avaliações com a Neurometria Funcional de cada paciente, o médico da equipe desta pesquisa científica, entregava a cada paciente uma requisição de exame de sangue, já custeada por Murilo Toledo Calafange, dos seguintes biomarcadores: hemograma, em especial, leucócitos totais, neutrófilos e eosinófilos; ferritina sérica; proteína C reativa; fibrinogênio; 25-hidroxi-vitamina D3 e IgE.

3.2 ELETROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA

O TQ-7 conceitualmente é Galvanômetro Einthoven. Contudo, do ponto de vista tecnológico é um amplificador. O termo galvanômetro foi utilizado pela primeira vez por Leopoldo Nobili (1784-1835) após desenvolver o galvanômetro de agulha em homenagem a Luigi Galvani (1737-1798). O Luigi Galvani foi a primeira pessoa a ter a hipótese que os impulsos nervosos produzem atividade elétrica. No entanto, foi Willem Einthoven (1860-1927) quem aperfeiçoou os galvanômetros. O galvanômetro convencional é um dispositivo analógico (Ribas, Ribas et al. 2016).

O Q-Wiz é um aparelho que possui amplificadores baseados em transistores e não em bobinas. Por isso, é digital. A tensão que chega a esses amplificadores aciona um circuito, conversor A/D, que digitaliza o sinal e o envia a um switch (dispositivo usado em redes para encaminhar pacotes entre nós diferentes). O switch utiliza portas e hubs com a principal diferença de que o switch segmenta a rede internamente, pois cada porta corresponde a um domínio de colisão diferente, eliminando assim as colisões entre pacotes de diferentes segmentos (Ribas, Souza et al. 2017).

O TQ-7 possui quatro canais simultâneos de 24 bits e uma taxa de amostragem máxima de 512 amostras por segundo; cada canal possui um filtro passa-alta de 0,2 Hz e os sinais são analisados por um programa denominado Bioexplorer. O Bioexplorer foi desenvolvido pela Cyber Evolution Inc. para aquisição, processamento, exibição, gravação e reprodução de sinais biológicos em tempo real. Ele permite que o usuário crie uma configuração (ou "design") graficamente para processar os sinais brutos do amplificador Q-Wiz interconectando diferentes objetos de processamento, exibição e áudio para biofeedback. Os objetos de processamento incluem vários tipos de filtros passa-baixa, passa-banda e passa-alta. Os sinais são traduzidos por um algoritmo com a transformada de Fourier (FFTs) e operações matemáticas e lógicas. Os objetos de áudio e exibição incluem barras de exibição com limiares automáticos e manuais, tendências gráficas, espectro de potência, reprodução de áudio e MIDI,

reprodutor de vídeo e reprodutores de jogos em flash sem atualizações, todos controlados por objetos de processamento (Ribas, Ribas et al. 2018).

4 ESTATÍSTICA

4.1 CÁLCULO AMOSTRAL A PARTIR DO MÉTODO ALEATÓRIO SIMPLES DE DISTRIBUIÇÃO POR QUI-QUADRADO (χ^2):

$$n = \frac{\chi^2 * N * P * Q}{e^2 * (N - 1) + \chi^2 * P * Q}$$

Onde: n = Tamanho a ser calculado da amostra dos pacientes do ICerPE;

χ^2 = Qui Quadrado (3,8416);

$\alpha = 10\% = 0,1 \Rightarrow$ Nível de significância ($1 - \alpha$) = 90% = 0,9 $\Rightarrow$ Nível de Confiança;

N = Número total de pacientes atendidos anualmente (400);

P = 0,5 = 50% de ter sucesso;

Q = 0,5 = 50% de ter fracasso; $e^2 = 0,1 = 10\%$ (erro amostral). Portanto:

$$n = \frac{3,8416 * 400 * 0,5 * 0,5}{(0,1)^2 * (399) + 3,8416 * 0,5 * 0,5} = \frac{384,16}{3,99 + 0,9604} = \frac{384,16}{4,9504} = 77,60$$

4.1 TESTE QUI-QUADRADO A PARTIR DA TABELA DE CONTINGÊNCIA:

As variáveis categóricas do número de ocorrências, ou seja, das frequências, foram convertidas em variáveis numéricas e, em seguida, analisadas por meio do teste Qui-quadrado com um nível de significância de $p \leq 0,05^*$.

$$\chi^2 = \frac{N * (a * d - b * c)^2}{(a + b) * (c + d) * (a + c) * (b + d)}$$

	Biomarcador Inflamatório	
	Sim	Não
Grupo TDAH, n = 61	a	B
CONTROLE, n = 32	c	D

a = TDAH com biomarcador inflamatório
b = TDAH sem biomarcador inflamatório
c = CONTROLE com o biomarcador inflamatório
d = CONTROLE sem biomarcador inflamatório

[a; d] = Concordantes; [b; c] = Discordantes.

5 RESULTADOS

5.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO EXAME DE NEUROMETRIA FUNCIONAL E BIOMARCADORES SANGUÍNEOS:

Na tabela 1, os resultados do **grupo CONTROLE**, n = 32, foram descritos em Mediana (Mínimo-Máximo) de cada categoria avaliada, como: Controle de ansiedade / Reserva funcional: 80,44 (68-85) [**Valor mínimo esperado de 75%**]; Índice barorreflexo: 92,00 (88-95) [**Valor esperado > 90%**]; Hemodinâmica: 9 (8-10) [**Valor esperado ≤ 10%**]; Resposta fisiológica: 32 (31-32,5) [**Valor de referência: 31.5 a 32.5**]

Tabela 1: Estatística descritiva - Dados expressos em Mediana/ (Mínimo-Máximo).

Tabela 1: Exame de Neurometria Funcional de 32 pacientes do gênero masculino sem TDAH - Grupo controle (CONT, n=32)							
Neurometria funcional							
CA		IBR		HD		RF	
ME	Med (Min-Max)	ME	Med (Min-Max)	ME	Med (Min-Max)	ME	Med (Min-Max)
≥75%	80,44 / (68,00-85,00)	≥90%	92,00 / (88,00-95,00)	≤10%	9,00 / (08,00-10,00)	31.5 - 32.5%	32,00 / (31,00-32,50)

Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

A frequência de pacientes do **grupo CONTROLE** com biomarcadores indicadores de inflamação subclínica está descrita na tabela 2 abaixo:

Tabela 2: As variáveis categóricas foram convertidas em variáveis numéricas e analisadas pelo teste Qui-quadrado, expressas numa tabela de contingência com um nível de significância de $p \leq 0.05$ *

Tabela 2: Biomarcadores indicadores de inflamação subclínica de 32 pacientes do gênero masculino sem TDAH - Grupo controle (CONT, n=32)											
Biomarcadores sanguíneos											
Total de leucócitos			Eosinófilos			Neutrófilos			Ferritina sérica		
VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%
>6.000/uL	12 / 32	37,50%	>7	7 / 32	21,87%	>55%	9 / 32	28,12%	>150.0 ng/ml	2 / 32	6,25%
Proteína C Reativa			Fibrinogênio			25-hidroxi-vitamin D3			IgE		
VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%
<0.3 mg/dL / <5,0 mg/l	1 / 32	3,12%	>335 mg/dl	2 / 32	6,25%	>40	11 / 32	34,37%	>200 U/ml	3 / 32	9,37%

Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

Na tabela 3, os resultados do **grupo TDAH**, n = 61, foram descritos em Mediana (Mínimo-Máximo) de cada categoria avaliada, como: Controle de ansiedade/ Reserva funcional: 37,12 (9,00-75,18) [**Valor mínimo esperado de 75%**]; Índice barorreflexo: 87,28 (67,33-93,66) [**Valor esperado > 90%**]; Hemodinâmica: 17,66 (12,11-32,50) [**Valor esperado ≤ 10%**]; Resposta fisiológica: 26,10 (21,00-29,00) [Valor de referência: 31.5 a 32.5]

Tabela 3: Estatística descritiva - Dados expressos em Mediana/ (Mínimo-Máximo).

Tabela 3: Exame de Neurometria Funcional de 61 pacientes do gênero masculino com TDAH - Grupo TDAH (TDAH, n=61)							
Neurometria funcional							
CA		IBR		HD		RF	
ME	Med (Min-Max)	ME	Med (Min-Max)	ME	Med (Min-Max)	IE	Med (Min-Max)
≥75%	37,12 / (9,00-75,18)	≥90%	87,28 / (67,33-93,66)	≤10%	17,66 / (12,11-32,50)	31.5 - 32.5%	26,10 / (21,00-29,00)

Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

A frequência de pacientes do grupo Disfuncional afetados em seus biomarcadores está descrita na tabela 4 abaixo:

Tabela 4: As variáveis categóricas foram convertidas em variáveis numéricas e analisadas pelo teste Qui-quadrado, expressas numa tabela de contingência com um nível de significância de $p \leq 0.05$ *

Tabela 4: Biomarcadores indicadores de inflamação subclínica de 61 pacientes do gênero masculino com TDAH - Grupo TDAH (TDAH, n=61)										
Biomarcadores sanguíneos										
Total de leucócitos			Eosinófilos			Neutrófilos			Ferritina sérica	
VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados
> 6.000/uL	44 / 61	72,13	>7	54 / 61	88,52	>55%	40 / 61	65,57	>150.0 ng/ml	9 / 61 14,75
PCR			Fibrinogênio			25-hidroxi-vitamina D3			IgE total	
VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados	%	VRI	Resultados %
> 0.3 mg/dL / > 5,0 mg/l	7 / 61	11,47	> 335 mg/dl	6 / 61	9,83	< 40	47 / 61	77,04%	>200 UI/ml	20 / 61 32,78

Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

Finalmente, na tabela 5 abaixo, observou-se associação significativa entre a frequência de pacientes TDAH em seus biomarcadores indicadores de inflamação subclínica (N=61).

Tabela 5: Total de pacientes: 93; Controle, (n=32); TDAH, (n=61). As variáveis categóricas foram convertidas em variáveis numéricas e analisadas pelo teste Qui-quadrado, expressas numa tabela de contingência com um nível de significância de $p \leq 0.05^*$

Tabela 5: Associação entre os resultados do exame de Neurometria Funcional e os biomarcadores indicadores de inflamação subclínica											
Blood biomarkers											
Total de leucócitos	Resultados		Eosinófilos	Resultados		Neutrófilos	Resultados		Ferritina sérica	Resultados	
Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%
Controle, N = 32	12 / 20	37,50	Controle, N = 32	7 / 25	21,87	Controle, N = 32	9 / 32	28,12	Controle, N = 32	2 / 30	6,25
TDAH, N = 61	44 / 17	72,13	TDAH, N = 61	54 / 7	88,52	TDAH, N = 61	40 / 21	65,57	TDAH, N = 61	9 / 52	14,75
Valor de p	0,0012		Valor de p	0,0001		Valor de p	0,0001		Valor de p	0,2276	
Proteína C Reativa	Resultados		Fibrinogênio	Resultados		25-hidroxi-vitamin D	Resultados		IgE total	Resultados	
Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%	Grupos	Sim / Não	%
Controle, N = 32	1 / 31	3,12	Controle, N = 32	2 / 30	6,25	Controle, N = 32	11 / 21	34,37	Controle, N = 32	3 / 29	9,37
TDAH, N = 61	7 / 54	11,47	TDAH, N = 61	6 / 55	9,83	TDAH, N = 61	47 / 14	77,04	TDAH, N = 61	20 / 41	32,78
Valor de p	0,1724		Valor de p	0,5579		Valor de p	0,0001		Valor de p	0,012	

Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

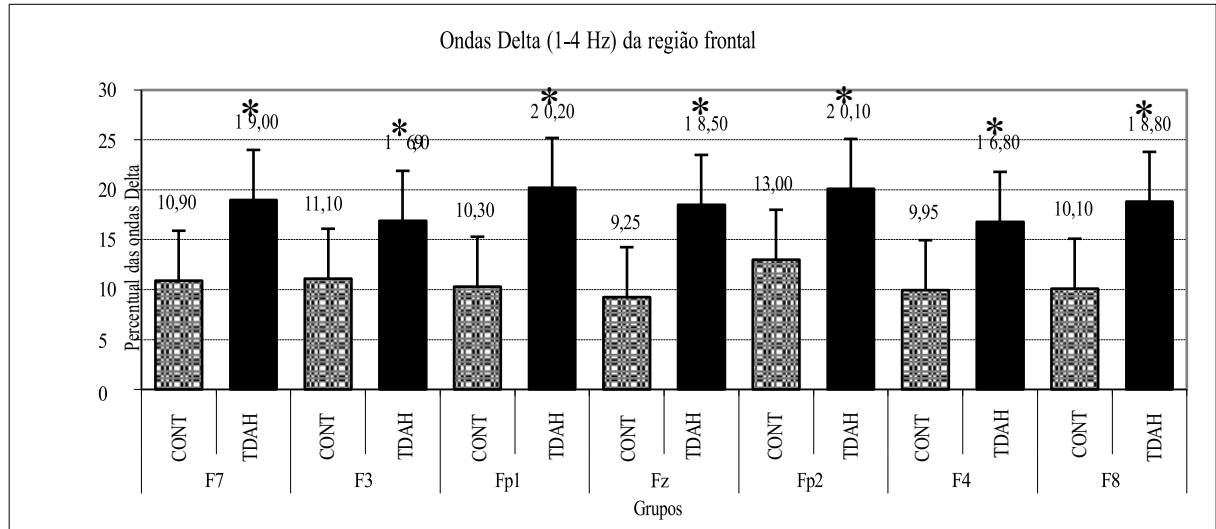
Assim, foram observadas:

Maiores frequências de inflamação subclínica no **grupo TDAH** em seus biomarcadores, respectivamente: Total de leucócitos [44 de 61, (72,13%), $p < 0,0012$]; Eosinófilos [54 de 61, (88,52%), $p < 0,0001$]; Neutrófilos [40 de 61, (65,57%), $p < 0,0001$]; 25-hidroxi-vitamina D3 [47 de 61, (77,04%), $p < 0,0001$]; e IgE [20 de 61, (32,78%), $p = 0,012$], quando comparado **ao grupo CONTROLE** em seus biomarcadores: Total de leucócitos [12 de 32, (72,13%); Eosinófilos [7 de 32, (21,87%); Neutrófilos [9 de 32, (28,12%), $p < 0,0001$]; 25-hidroxi-vitamina D3 [11 de 32, (34,37%); e IgE [3 de 32, (9,37%)].

5.2 RESULTADOS DO EEG QUANTITATIVO:

No **Gráfico 1**, observou-se excesso de onda Delta (1-4 Hz) na região frontal nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: F7 = 19 (14,8-21,90), F3 = 16,90 (14,10-19,80), Fp1 = 20,20 (16,90-22,70), Fz = 18,50 (14,50-19,90), Fp2 = 20,10 (16,70-22,60), F4 = 16,80 (15,40-18,90) e F8 = 18,80 (14,20-20,50), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): F7 = 10,90 (8,90-12,40), F3 = 11,10 (10,70-12,40), Fp1 = 10,30 (8,20-12,40), Fz = 9,25 (8,30-10,20), Fp2 = 13 (12,90-13,10), F4 = 9,95 (9,20-10,70) e F8 = 10,10 (8,90-11,30)

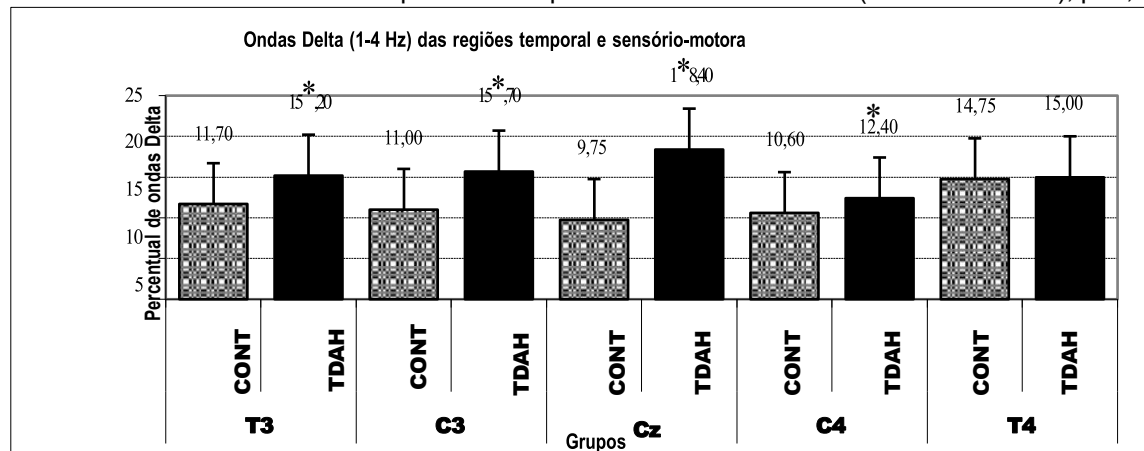
Gráfico 1: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 2**, observou-se excesso de onda Delta (1-4 Hz) nas regiões temporal e sensório-motora nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: T3 = 15,20 (11-16,60), C3 = 15,70 (12,40-20), Cz = 18,40 (12,50-20,50) e C4 = 12,40 (10,50-13,60), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): T3 = 11,70 (10,70-12,70), C3 = 11 (10,80-11,70), Cz = 9,75 (9-10,50) e C4 = 10,60 (10,40-10,80) (Gráfico 2).

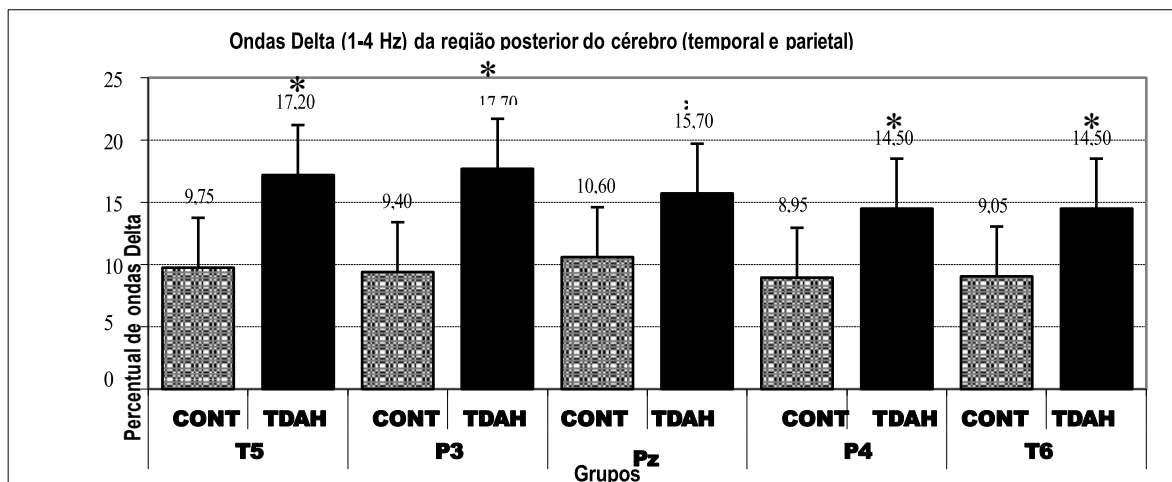
Gráfico 2: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 3**, observou-se excesso de onda Delta (1-4 Hz) na região posterior do cérebro (temporal e parietal) nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: T5 = 17,20 (11,20-18,10), P3 = 17,70 (14,30-19,30), Pz = 15,70 (10,60-21,90), P4 = 14,50 (13,30-17,80) e T6 = 14,50 (10,20-14,90), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): T5 = 9,75 (8,80- 11,30), P3 = 9,40 (8,70-10,10), Pz = 10,60 (9,70-10,60), P4 = 8,95 (8,60-9,30) e T6 = 9,05 (7,70-10,40) (Gráfico 3).

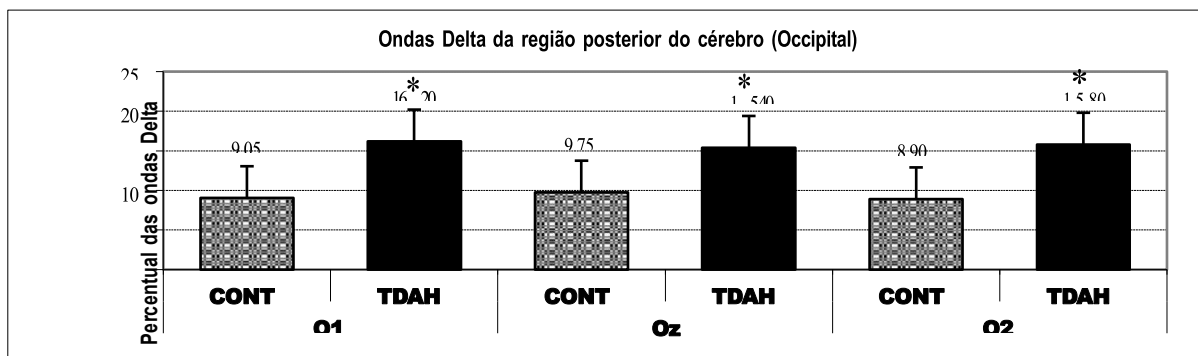
Gráfico 3: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 4**, observou-se excesso de onda Delta (1-4 Hz) na região posterior do cérebro (occipital) nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: O1 = 16,20 (10,20-19,70), Oz = 15,40 (9,10-17,50) e O2 = 15,80 (10,90-19,50), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): O1 = 9,05 (7,50-11), Oz = 9,75 (8,30-11,20) e O2 = 8,90 (7,30-10,50).

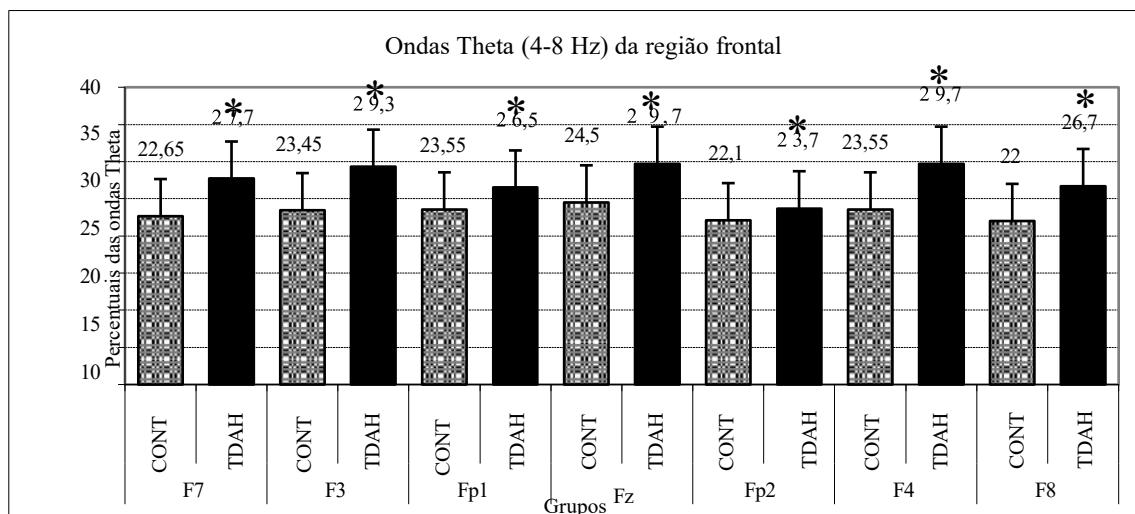
Gráfico 4: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 5**, observou-se excesso de onda Theta (4-8 Hz) na região frontal nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: F7 = 27,7 (27-29,5), F3 = 29,3 (28,5-29,85), Fp1 = 26,5 (25,95-29,85), Fz = 29,7 (29,3-30,3), Fp2 = 23,7 (23,1-29,95), F4 = 29,7 (27,9-30,3) e F8 = 26,7 (23,75-29,3), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): F7 = 22,8 (21,1-24,8), F3 = 23,45 (21,1-27,2), Fp1 = 23,55 (18-26,8), Fz = 24,5 (19,00-28,4), Fp2 = 22,1 (19,2-26,3), F4 = 23,55 (22,00-27,6) e F8 = 22,00 (19,95-24,3)

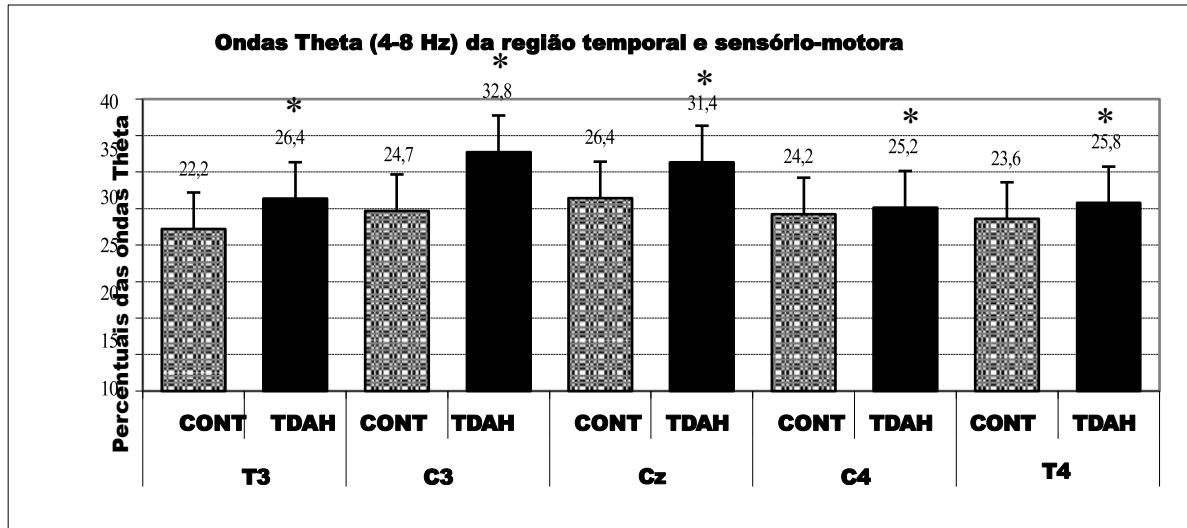
Gráfico 5: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 6**, observou-se excesso de onda Theta (4-8 Hz) nas regiões temporal e sensório-motora nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: T3 = 26,4 (23,75-28,3), C3 = 32,8 (25,6-33,65), Cz = 31,4 (27,9-31,75), C4 = 25,2 (20,1-25,75) e T4 = 25,8 (23,75-25,95), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): T3 = 22,2 (19,65-24,6), C3 = 24,7 (21,4-28,5), Cz = 26,4 (22,75-29,7), C4 = 24,2 (22,5-26) e T4 = 23,6 (21,35-23,95).

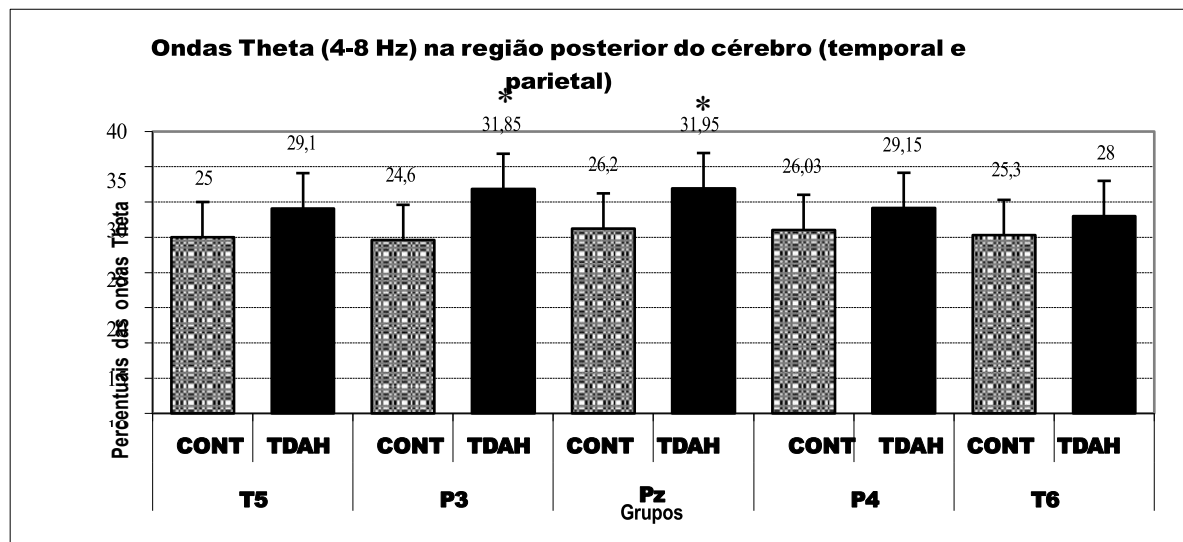
Gráfico 6: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 7**, observou-se excesso de onda Theta (4-8 Hz) na região posterior do cérebro (temporal e parietal) nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: T5 = 29,1 (21,3-29,85), P3 = 31,85 (25,9-32,9), Pz = 31,95 (25,5-32,3), P4 = 29,15 (21,7-29,95) e T6 = 28 (17,65-28,85), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): T5 = 25 (22,8-27,2), P3 = 24,6 (21,7-25,6), Pz = 26,2 (23,5-29,00), P4 = 26,03 (25,2-27,5) e T6 = 25,3 (25,2-25,75).

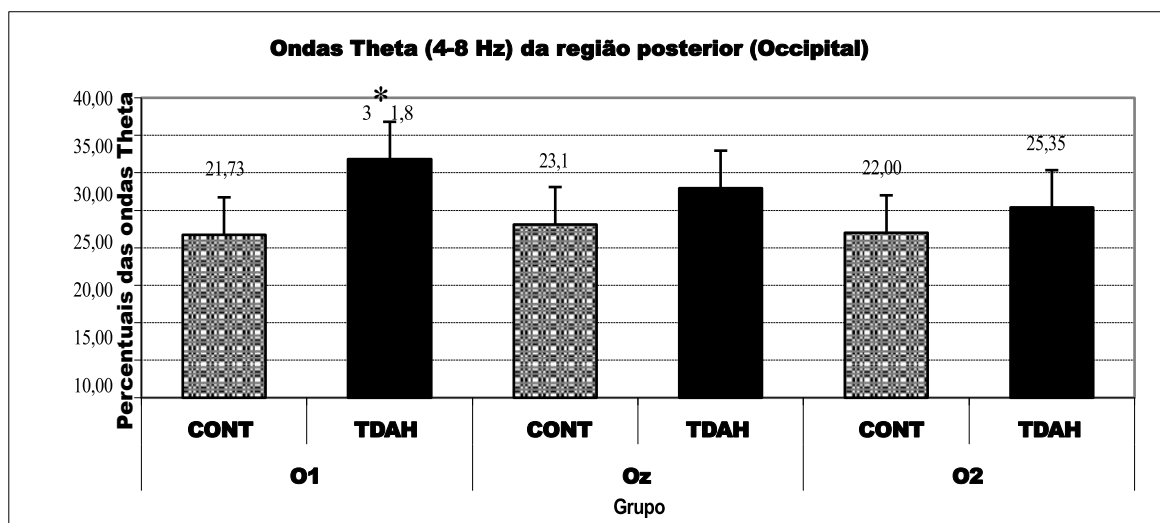
Gráfico 7: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

No **Gráfico 8**, observou-se excesso de onda Theta (4-8 Hz) na região posterior do cérebro (occipital) nos seguintes pontos do sistema 10-20 internacional de eletroencefalografia: O1 = 31,8 (30,15-31,95), Oz = 27,95 (21,35-28,75) e O2 = 25,35 (19,9-25,9), $p \leq 0,05^*$, no grupo TDAH, quando comparado ao Controle (CONT): O1 = 21,73 (21,7-23,9), Oz = 23,1 (22,1-24,5) e O2 = 22,00 (21,65-23,9).

Gráfico 8: Dados analisados pelo teste estatístico Mann-Whitney Rank Sum Test no programa Sigma-Stat na versão 2.0 da Jandel Corporation e representados em Mediana (Mínimo-Máximo), $p < 0,05^*$.



Fonte: Murilo T. Calafange (2023)

6 CONCLUSÃO

Este estudo encontrou associação entre os padrões disfuncionais do sistema nervoso autônomo de pacientes com TDAH, mensurados pelo exame de Neurometria Funcional, tais como: baixo controle de ansiedade, baixo índice barorreflexo, hemodinâmica comprometida, indicando uma velocidade lenta do fluxo sanguíneo, resposta fisiológica com baixa temperatura periférica compatível com reação alimentar (intolerância, alergia ou hipersensibilidade), inflamação subclínica e excesso da amplitude das ondas cerebrais lentas Delta (1-4 Hz) e Theta (4-8 Hz) nos pacientes com TDAH, quando comparados ao grupo controle.

O baixo controle de ansiedade observado pelo exame de Neurometria Funcional tem sido relatado e relacionado na literatura, como sendo consequência de um desalinhamento entre adrenal e fígado no processo de manejo dos hormônios aldosterona, cortisol, adrenalina e dehidroepiandrosterona, sobretudo, por possível fadiga adrenal ou pela presença de doença hepática gordurosa não alcoólica (Ribas, Ribas et al. 2021).

O papel do fígado, nesse contexto, parece ser de proporcionar a energia necessária para a adrenal orquestrar os hormônios supracitados, porque, o fígado não oxida glicose, ele a armazena em formato de glicogênio (Adeva-Andany, Pérez-Felpete et al. 2016) e esse glicogênio é acionado pelo glucagon em momentos em que o indivíduo esteja em jejum, para que o organismo faça uso dessa reserva funcional (Ribas, Ribas et al. 2020).

A doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose hepática) pode advir de processos inflamatórios causados por dietas calóricas e, nutricionalmente, desequilibradas, estilo de vida sedentário e ao consumo excessivo de carboidrato refinado que, em longo prazo, estimula a lipogênese via metabólica (LUZ, BARROS et al. 2021).

A inflamação no caso desses indivíduos com TDAH parece ter origem em alimentos alergênicos e/ ou inflamatórios, como: trigo, leite bovinos e derivados, corantes, conservantes, realçadores de sabor e embutidos (Lozinsky and Morais 2014) ou pela presença de poluentes (Wolf, Popp et al. 2016). Assim, o destaque deste estudo não é para inflamações ocasionadas por patógenos, como vírus e bactérias, e sim, para a inflamação subclínica.

Nesse sentido, para se observar a inflamação subclínica, neste estudo, foram utilizados os resultados dos pacientes dentro dos seguintes critérios de valores de referências: total de leucócitos (acima de 6000) (Madjid, Awan et al. 2004), proteína C reativa (acima de 0,33 mg/dL) (Ridker, Hennekens et al. 2000), fibrinogênio (acima de 333 mg/dL) (Wildman, Muntner et al. 2005), baixa 25- hidroxí-vitamina-D3 (abaixo de 40 ng/mL) (Melamed, Michos et al. 2008) e IgE (acima de 200 UI/ml) (Thiara and Goldman 2012).

Para se considerar o critério de inflamação subclínica, a partir do total de leucócitos acima de 6000, este estudo considerou vários achados (Furman, Becker et al. 1996, Barron, Harr et al. 2001, Cannon, McCabe et al. 2001, Hung and Cherg 2003, Mueller, Neumann et al. 2003) que demonstraram consenso em relação a valores, em média aproximada, acima de 6000 mm³ do total de leucócitos como um forte indicador de inflamação subclínica.

A proteína C reativa (acima de 0,33 mg/dL) foi utilizada como parâmetro devido ao estudo clássico de Ridker et al. (2000) (Ridker, Hennekens et al. 2000) realizado com 28.263 pacientes do gênero feminino em um seguimento de 3 anos, onde demonstrou que valores acima de 0,33 mg/dL de PCR, confirmam a presença de uma inflamação crônica com alto risco de eventos cardiovasculares.

O mesmo critério de elegibilidade, fora da referência da curva normal estatística dos laboratórios, foi utilizado na escolha do valor de referência do fibrinogênio (acima de 333 mg/dL). Assim, o estudo de Wildman et al. (2005) (Wildman, Muntner et al. 2005) norteou o parâmetro máximo de fibrinogênio, indicando o avanço da inflamação crônica.

Ainda nesse contexto, o critério de escolha da vitamina 25-hidroxí-vitamina- D3 (abaixo de 40 ng/mL) seguiu um estudo epidemiológico realizado por Melamed et al. (2008) (Melamed, Michos et al. 2008), onde foram utilizados os dados do NHANES III, coletados de 1988 a 1994 e realizado com 13.331 indivíduos adultos de ambos os gêneros com um acompanhamento médio de 8,8 anos. O resultado foi de 1.806 mortes, sendo 43% de doenças cardiovasculares, 26% com mortes por câncer, 6% de doenças infecciosas e 5% de causas externas e que as pessoas com níveis de vitamina 25-OH-vitamina-D3 sérica entre 40-49 ng/mL tiveram menor índice de mortalidade.

O biomarcador IgE total pode ser indicado para investigar a ocorrência de

reações alérgicas (Ahmad Al Obaidi, Mohamed Al Samarai et al. 2008), além de ser adequado também na suspeita de doenças causadas por parasitas (Mukai, Tsai et al. 2016) ou ainda de aspergilose broncopulmonar (Jat, Walia et al. 2021), que é uma doença causada por fungo e que acomete o sistema respiratório.

Em se tratando de reações alérgicas, há quem atribua o aumento da IgE a quem tem rinite, dermatite atópica ou asma. Entretanto, na literatura, há achados que sinalizam exatamente o contrário, ou seja, o aumento de IgE se deve ao consumo de alimentos alergênicos, como leite bovino (Wandalsen, Cocco et al. 2003) e glúten (Czaja-Bulsa 2015) e esse aumento do IgE ativa os mastócitos que libera histaminas, causando a rinite, dermatite atópica e asma (Thiara and Goldman 2012).

A inflamação subclínica pode dificultar o deslocamento do sangue para os centros vasomotores, diminuindo a quantidade de oxigênio funcional para as mitocôndrias em nível cerebral (Ribas, Ribas et al. 2016). Assim, é possível que esse pequeno déficit prejudique o ciclo de Krebs, a fosforilação oxidativa e os disparos dos neurônios (Hall, Klein-Flügge et al. 2012, Jakkamsetti, Marin-Valencia et al. 2020). Esse desequilíbrio bioquímico pode afetar mais a produção das ondas rápidas no córtex cingulado anterior, sobretudo, porque precisam de mais energia para produzir altas frequências.

Nesse sentido, o aumento das amplitudes das ondas lentas produzidas no tronco cerebral parece ser justificado por essa deficiência supracitada da produção das ondas rápidas.

Diversos são os achados que demonstram um maior percentual de ondas lentas, comparado ao percentual de ondas rápidas, principalmente, na região frontal de pacientes com TDAH. A maior parte dos estudos destaca a razão Theta/Beta (Arns, Conners et al. 2013, Putman, Verkuil et al. 2014, Clarke, Barry et al. 2019).

Este estudo, embora não tenha analisado a razão Theta/Beta, corroborou o achado de que haja um aumento da amplitude de ondas Theta em pacientes com TDAH, quando comparados aos controles. Mas, a grande revelação deste estudo parece ter sido a observação do aumento significativo das amplitudes das ondas Delta em pacientes com TDAH, quando comparados ao grupo controle.

Um achado interessante de Kaga et al. (2020) demonstrou uma redução significativa de oxigênio transportado pelas hemoglobinas em pacientes com TDAH (Kaga, Ueda et al. 2020). Embora haja diferença metodológica entre este estudo e o

de Kaga et al. (2020), a redução significativa de oxigênio encontrada no estudo de Kaga et al. (2020) parece indicar uma consonância aos achados de alta amplitude de ondas Delta (1-4 Hz) encontradas neste estudo.

Outro estudo recente de Frohlich et al. (2021) estabeleceu que a consciência parece diminuir com o aumento das ondas delta (1–4 Hz), particularmente quando essas ondas são de alta amplitude. Esse achado acrescentou ainda que as oscilações delta de alta amplitude são frequentemente observadas em estados de consciência diminuída, incluindo sono de ondas lentas, anestesia, crises epiléticas generalizadas e distúrbios da consciência, como coma e estado vegetativo (Frohlich, Toker et al. 2021), o que pode explicar a redução da concentração em pacientes com TDAH.

A congruência entre os estudos supracitados pode ser mais bem compreendida por meio do raciocínio da principal função da onda Delta (1-4 Hz), que é possibilitar o sono reparador, facilitando o trabalho do líquido cefalorraquidiano (LCR) na remoção das proteínas beta-amiloides (Boespflug and Iliff 2018). Assim, parece possível pensar que, se a maior amplitude de onda Delta deve ser esperada nos sonos moderados e profundos, uma pessoa com alta amplitude de onda Delta acordada pode indicar que esteja com baixo oxigênio funcional em nível cerebral, que pode ter sido ocasionado pela inflamação subclínica.

REFERÊNCIAS

- ADEVA-ANDANY, M. M., et al. (2016). "Liver glucose metabolism in humans." *Bioscience reports* 36(6).
- AHMAD AL OBAIDI, A. H., et al. (2008). "The predictive value of IgE as biomarker in asthma." *Journal of asthma* 45(8): 654-663.
- ALVES PEREIRA, N. J., et al. (2016). Resposta Neurométrica Computadorizada dos estímulos da Acupuntura auricular. Curitiba, PR, Faculdade IBRATE.
- ARNS, M., et al. (2013). "A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis." *Journal of attention disorders* 17(5): 374-383.
- AZEREDO, L. A. D. (2014). "Abordando a regulação dopaminérgica no TDAH: sobre o gene de transportador de dopamina (SLC6A3/DAT1), fatores de transcrição e suas possíveis interações."
- BARRON, H. V., et al. (2001). "The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients ≥ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project." *Journal of the American College of Cardiology* 38(6): 1654-1661.
- BAUMEISTER, A. A., et al. (2012). "The early history of the neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of the History of the Neurosciences* 21(3): 263-279.
- BECKER, S. P. (2020). "ADHD and sleep: recent advances and future directions." *Curr Opin Psychol* 34: 50-56.
- BOESPFLUG, E. L. and J. J. ILIFF (2018). "The emerging relationship between interstitial fluid–cerebrospinal fluid exchange, amyloid- β , and sleep." *Biological psychiatry* 83(4): 328-336.
- BRUXEL, E. M. (2016). "O balanço GABA-Glutamato na suscetibilidade ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e implicações farmacogenéticas."
- CANNON, C. P., et al. (2001). "Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris." *American Journal of Cardiology* 87(5): 636-639.
- CHOI, J. W., et al. (2021). "Cardiac autonomic functioning across stress and reward: Links with depression in emerging adults." *Int J Psychophysiol* 168: 1-8.
- CLARKE, A. R., et al. (2019). "The EEG theta/beta ratio: a marker of arousal or cognitive processing capacity?" *Applied psychophysiology and biofeedback* 44(2): 123-129.

CZAJA-BULSA, G. (2015). "Non coeliac gluten sensitivity–A new disease with gluten intolerance." *Clinical nutrition* 34(2): 189-194.

FROHLICH, J., et al. (2021). "Consciousness among delta waves: a paradox?" *Brain* 144(8): 2257-2277.

FURMAN, M. I., et al. (1996). "Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction." *American Journal of Cardiology* 78(8): 945-948.

GRIMM, O., et al. (2020). "Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know?" *Curr Psychiatry Rep* 22(4): 18.

HAFEN, B. B. and S. SHARMA (2018). "Oxygen saturation."

HALL, C. N., et al. (2012). "Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing." *Journal of Neuroscience* 32(26): 8940-8951.

HAMMOUDI, N., et al. (2021). "Altered cardiac reserve is a determinant of exercise intolerance in sickle cell anemia patients." *Eur J Clin Invest*: e13664.

HULSMANS, M., et al. (2012). "Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis." *Current atherosclerosis reports* 14(3): 264-276.

HUNG, M.-J. and W.-J. CHERNG (2003). "Comparison of white blood cell counts in acute myocardial infarction patients with significant versus insignificant coronary artery disease." *American Journal of Cardiology* 91(11): 1339-1342.

IONICA, M., et al. (2020). "Vitamin D alleviates oxidative stress in adipose tissue and mesenteric vessels from obese patients with subclinical inflammation." *Canadian journal of physiology and pharmacology* 98(2): 85-92.

JAKKAMSETTI, V., et al. (2020). Pyruvate dehydrogenase, pyruvate carboxylase, Krebs cycle, and mitochondrial transport disorders. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*, Elsevier: 427-436.

JAT, K. R., et al. (2021). "Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).

JOHANNSEN, D. L. and E. RAVUSSIN (2009). "The role of mitochondria in health and disease." *Current opinion in pharmacology* 9(6): 780-786.

KAGA, Y., et al. (2020). "Executive dysfunction in medication-naïve children with ADHD: A multi-modal fNIRS and EEG study." *Brain and Development* 42(8): 555-563.

LOZINSKY, A. C. and M. B. D. MORAIS (2014). "Eosinophilic colitis in infants." *Jornal de pediatria* 90: 16-21.

LUZ, L. A., et al. (2021). "Doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão narrativa e folder orientativo."

MADJID, M., et al. (2004). "Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment." *Journal of the American College of Cardiology* 44(10): 1945-1956.

MELAMED, M. L., et al. (2008). "25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population." *Archives of internal medicine* 168(15): 1629-1637.

MISIAK, B., et al. (2022). "Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 118: 110581.

MUELLER, C., et al. (2003). "White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation." *Heart* 89(4): 389-392.

MUKAI, K., et al. (2016). *IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. Seminars in immunopathology*, Springer.

MÜLLER, D. (2017). "Evidência de efeito de dimorfismo sexual do gene do receptor de serotonina do tipo 1B: um estudo do TDAH em adultos e suas principais comorbidades."

PALUDO, M. R. (2017). "O uso do neurofeedback como uma ferramenta de reabilitação no déficit de atenção e/ou hiperatividade (TDAH) de crianças."

PUTMAN, P., et al. (2014). "EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention." *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 14(2): 782-791.

QUINN, P. D., et al. (2017). "ADHD medication and substance-related problems." *American journal of psychiatry* 174(9): 877-885.

QUINTERO, J. and C. CASTAÑO DE LA MOTA (2014). "Introducción y etiopatogenia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)." *Pediatría integral* 9: 600-608.

RATHI, A. and M. BHATIA (2013). "A Review of Neurobiology of ADHD." *Forensic Psychiatry* 1(1): 20.

RIBAS, R. D. M. G., et al. (2021). "Association between functional neurometry test results and blood biomarkers indicative of anaemia, subclinical inflammation, and endothelial dysfunction." *Int J Complement Alt Med* 14(5): 225-233.

RIBAS, V. R., et al. (2020). "The Functional Neurometry of Nelson Alves Pereira Júnior: An Advanced Method of Mapping and Biofeedback Training of the Autonomic Nervous System Functions." *Journal of Psychology and Psychotherapy Research* 7: 1-19.

RIBAS, V. R., et al. (2020). "Hemodynamics, baroreflex index and blood biomarkers of a patient who died after being affected by COVID-19: case report." *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42(3): 206-211.

RIBAS, V. R., et al. (2016). "The learning curve in neurofeedback of peter van deusen: A review article." *Dementia & Neuropsychologia* 10(2): 98-103.

RIBAS, V. R., et al. (2018). "Pattern of anxiety, insecurity, fear, panic and/or phobia observed by quantitative electroencephalography (QEEG)." *Dementia & Neuropsychologia* 12(3): 264-271.

RIBAS, V. R., et al. (2020). "Hemodynamics, baroreflex index and blood biomarkers of a patient who died after being affected by COVID-19: case report." *Hematol Transfus Cell Ther* 42(3): 206-211.

RIBAS, V. R., et al. (2016). "The Functioning of the Brain Trained by Neurofeedback with Behavioral Techniques from a Learning Curve Perspective." *J Psychol Psychother Res* 3(2): 12-19.

RIBAS, V. R., et al. (2017). "Treatment of Depression with Quantitative Electroencephalography (QEEG) of the TQ-7 Neuro-feedback System Increases the Level of Attention of Patients." *J Neurol Disord* 5(340): 2.

RIDKER, P. M., et al. (2000). "C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women." *New England journal of medicine* 342(12): 836-843.

SCHIWECK, C., et al. (2021). "Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis." *Neurosci Biobehav Rev* 124: 100-123.

SCHMITZ, M., et al. (2007). "ADHD: remission in adolescence and predictors of persistence into adulthood." *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 56: 25-29.

STROTHER, C. R. (1973). "Minimal cerebral dysfunction: a historical overview." *Annals of the New York Academy of Sciences* 205(1): 6-17.

TAYLOR, E. (2011). "Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts." *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 3(2): 69-75.

THIARA, G. and R. D. GOLDMAN (2012). "Milk consumption and mucus production in children with asthma." *Canadian Family Physician* 58(2): 165-166.

URBANCSEK, R., et al. (2021). "Cardiovagal and sympathetic baroreflex regulation in heart failure." *Orv Hetil* 162(3): 91-98.

VIEIRA CALIMAN, L. (2010). "Notas sobre a história oficial do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade TDAH." *Psicologia Ciência e Profissão* 30(1).

VIUDES, D. R. and M. K. BRECAILO (2014). "Nutrição no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)." *Revista FUNECT Científica-Nutrição-sem circulação* 2(3): 16-31.

WANDALSEN, G. F., et al. (2003). "Os diversos espectros da alergia ao leite de vaca." *J Pediatr (Rio J)* 79(6): 561-566.

WEIBEL, S., et al. (2020). "Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults." *Encephale* 46(1): 30-40.

WILDMAN, R. P., et al. (2005). "Relation of inflammation to peripheral arterial disease in the national health and nutrition examination survey, 1999–2002." *The American journal of cardiology* 96(11): 1579-1583.

WOLF, K., et al. (2016). "Association between long-term exposure to air pollution and biomarkers related to insulin resistance, subclinical inflammation, and adipokines." *Diabetes* 65(11): 3314-3326.

YANG, X., et al. (2021). "The effects of traveling in different transport modes on galvanic skin response (GSR) as a measure of stress: An observational study." *Environ Int* 156: 106764.

APÊNDICE A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: “Associação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas Delta (2-4 Hz) e Theta (4-7 Hz) observadas no EEG Quantitativo de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)”.

Esta pesquisa é da responsabilidade do (a) pesquisador (a) XXXXXXXXXX, residente na Rua xxxxxxxxx, nº xxxx, bairro: xxxxxxxxx, Recife-PE. CEP:xxxx-xxx. Tel.: (xx) x xxxx-xxxx E-mail: xxxxxxxxx@ufpe.br e está sob a orientação da Prof.^a Dr.^a xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx, Telefone: (xx) x xxxx-xxxx, e-mail: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo fazer um levantamento de dados que evidenciam a possibilidade de a infecção subclínica estar associada em pacientes com o diagnóstico de TDAH. Sendo assim, diminuindo os níveis de inflamação no paciente, temos a hipótese de diminuição dos sintomas mais agudos do TDAH.

Serão avaliados, em 3 etapas, 80 pacientes do gênero masculino com idades entre 8 e 21 anos por meio da Neurometria Funcional, EEG Quantitativo e exames laboratoriais. 1ª) Anamnese (resposta de um questionário básico) e avaliação com a Neurometria Funcional, com duração de 6 a 10 minutos, onde será avaliada a resposta fisiológica por termorregulação com para identificação de indício de intolerância alimentar; 2ª) Com o EEG Quantitativo, com duração de 30min, serão avaliados os padrões de TDAH por meio do protocolo da razão Theta/ Beta; 3ª) Para identificação de inflamação subclínica, serão avaliados os seguintes biomarcadores através de coleta de sangue em um laboratório particular indicado pelo pesquisador: hemograma, ferritina sérica, proteína C reativa, fibrinogênio, vitamina D3 e Imunoglobulina E. Como procedimento padrão, o paciente precisará ir só uma vez e coletar 3,5mL no Laboratório Marcelo Magalhães ou outro a sua escolha.

RISCOS: Os procedimentos poderão trazer desconfortos ao sujeito da pesquisa em se submeter a ficar imóvel durante alguns minutos do exame de EEGq, além do cansaço físico e mental. Por isso teremos intervalos de 10min para um descanso e relaxamento dos voluntários durante a aplicação das avaliações. Existe também a possibilidade de extravio de dados dos voluntários, por isso a importância de uma metodologia de armazenamento. Em relação a coleta de sangue, pode ocorrer uma ardência local e, eventualmente, um hematoma. Ao perceber a formação do hematoma deve-se retirar a agulha e garrote e aplicar pressão no local por um período mínimo de 3 minutos. Conferir o local e se o hematoma parou de se formar. Pode se aplicar um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora. Todos os procedimentos realizados nesta pesquisa seguirão os protocolos sobre as medidas preventivas relacionadas ao COVID19. Uso de máscara de proteção,

manutenção dos cuidados básicos de higiene e evitação de aglomerações, mesmo com a flexibilização do isolamento.

BENEFÍCIOS: O benefício principal será de colaborar com a comunidade científica no sentido metodológico de investigação e intervenção em demandas com a hipótese diagnóstica de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). E em contrapartida, ajudar os pacientes e suas famílias em uma busca de intervenções mais efetivas relacionadas ao quadro do TDAH. Essa pesquisa poderá abrir portas para outros estudos nessa linha de pesquisa e ajudar inúmeras crianças do nosso Estado de Pernambuco e futuramente do nosso País.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (hemograma, imagens de EEGQ e anamnese), ficarão armazenados em um HD externo e no computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço Rua: xxxxxxx, nº xxxx, sala xxx cep: xxxxx-xxx, Bairro: xxxxxxxxxxxx pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife- PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br**

Assinatura do pesquisador

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Associação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas Delta (2-4 Hz) e Theta (4-7 Hz) observadas no EEG Quantitativo de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data: _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

OBS: Este Termo de Assentimento para o menor de 7 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.

Convidamos você _____, após autorização dos seus pais [ou dos responsáveis legais] para participar como voluntário (a) da pesquisa: "Associação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas Delta (2-4 Hz) e Theta (4-7 Hz) observadas no EEG Quantitativo de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)". Esta pesquisa é da responsabilidade do (a) pesquisador (a) xxxxxxxxxxxx residente na Rua xxxxxxxx, nº xxxxxxxx, bairro: xxxxxxxx, Recife-PE. CEP:xxxxx-xxx. Tel.: (xx) E-mail: xxxx e está sob a orientação da Prof.^a Dr.^a xxxxxxxxxxxxxxxx, Telefone: (xx) xxxxx-xxxx, e-mail: xxxxxxxxxxxxxxxx

Você será esclarecido (a) sobre quaisquer dúvidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via deste termo lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guardá-la e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, um responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo fazer um levantamento de dados que evidenciam a possibilidade de a infecção subclínica estar associada em pacientes com o diagnóstico de TDAH. Sendo assim, diminuindo os níveis de inflamação no paciente, temos a hipótese de diminuição dos sintomas mais agudos do TDAH.

Serão avaliados, em 3 etapas, 80 pacientes do gênero masculino com idades entre 8 e 21 anos por meio da Neurometria Funcional, EEG Quantitativo e exames laboratoriais. 1ª) Anamnese (resposta de um questionário básico) e avaliação com a Neurometria Funcional, com duração de 6 a 10 minutos, onde será avaliada a resposta fisiológica por termorregulação com para identificação de indício de intolerância alimentar; 2ª) Com o EEG Quantitativo, com duração de 30min, serão avaliados os padrões de TDAH por meio do protocolo da razão Theta/ Beta; 3ª) Para identificação de inflamação subclínica, serão avaliados os seguintes biomarcadores através de coleta de sangue em um laboratório particular indicado pelo pesquisador: hemograma, ferritina sérica, proteína C reativa, fibrinogênio, vitamina D3 e Imunoglobulina E. Como procedimento padrão, o paciente precisará ir só uma vez e coletar 3,5mL no Laboratório Marcelo Magalhães ou outro a sua escolha.

RISCOS: Os procedimentos poderão trazer desconfortos ao sujeito da pesquisa em se submeter a ficar imóvel durante alguns minutos do exame de EEGq, além do cansaço físico e mental. Por isso teremos intervalos de 10min para um descanso e relaxamento dos voluntários durante a aplicação das avaliações. Existe também a possibilidade de extravio de dados dos voluntários, por isso a importância de uma metodologia de armazenamento. Em relação a coleta de sangue, pode ocorrer uma ardência local e, eventualmente, um hematoma. Ao perceber a formação do hematoma deve-se retirar a agulha e garrote e aplicar pressão no local por um período

mínimo de 3 minutos. Conferir o local e se o hematoma parou de se formar. Pode se aplicar um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora. Todos os procedimentos realizados nesta pesquisa seguirão os protocolos sobre as medidas preventivas relacionadas ao **COVID19**. Uso de máscara de proteção, manutenção dos cuidados básicos de higiene e evitação de aglomerações, mesmo com a flexibilização do isolamento.

BENEFÍCIOS: O benefício principal será de colaborar com a comunidade científica no sentido metodológico de investigação e intervenção em demandas com a hipótese diagnóstica de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). E em contrapartida, ajudar os pacientes e suas famílias em uma busca de intervenções mais efetivas relacionadas ao quadro do TDAH. Essa pesquisa poderá abrir portas para outros estudos nessa linha de pesquisa e ajudar inúmeras crianças do nosso Estado de Pernambuco e futuramente do nosso País.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (hemograma, imagens de EEGQ e anamnese), ficarão armazenados em um HD externo e no computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nem você e nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade, as despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais serão assumidas ou ressarcidas pelo pesquisador. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br**

Assinatura do pesquisador (a)

ASSENTIMENTO DO(DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____ portador (a) do documento de Identidade

_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Associação entre biomarcadores sanguíneos de inflamação subclínica e o aumento de ondas lentas Delta (2-4 Hz) e Theta (4-7 Hz) observadas no EEG Quantitativo de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)”, como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data: _____

Assinatura do (da) menor: _____

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar.

02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

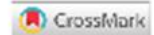
Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO A – ARTIGO 1



International Journal of Complementary & Alternative Medicine

Research Article



Association between functional neurometry test results and blood biomarkers indicative of anaemia, subclinical inflammation, and endothelial dysfunction

Abstract

Introduction: Functional neurometry-FN assesses the functioning of the autonomic nervous system.

Objective: The association between FN test results and the biomarkers of anaemia, subclinical inflammation-SI and endothelial dysfunction-ED was evaluated.

Method: 412 male patients aged between 18-50 years were evaluated by FN and Laboratory Testing. Groups: control (CONT, n=194) and dysfunctional (DYSF, n=218). FN categories: Anxiety Control-(AC) $\geq 75\%$, Baroreflex Index-(BRI) $\geq 90\%$, Hemodynamic-(HD) $\leq 10\%$ and Physiological response-(PR) $\geq 31.5\%$ -32.5%, expressed in Median/(Minimum-Maximum). Biomarkers: red blood cells-RBC, haemoglobin, haematocrit, mean corpuscular volume-MCV; mean corpuscular haemoglobin-MCH; mean corpuscular haemoglobin concentration-MCHC; red cell distribution width-RDW; total leukocytes-TL, ferritin, transferrin saturation-TS, B12, homocysteine, C-reactive protein-CRP, fibrinogen, 25-hydroxy-vitamin-D3; apolipoprotein A1-Apo-A1; apolipoprotein B-Apo-B; glutamic oxalacetic transaminase-GOT; glutamic-pyruvic transaminase-GPT; Gamma GT; Sam cortisol; IgE; total cholesterol-TC; triglycerides-TG, and; high-density lipoprotein-HDL and low-density lipoprotein-LDL, expressed in frequency-[percentage] and analysed by the Chi-square test with $p \leq 0.05$.

Results: DYSF presented: AC=24.91/(10.11-69.17), BRI=86.54/(67.33-87.82), HD=17.89/(15.74-24.41), PR=24.98/(22.60-28.60) and higher frequencies of patients with dysfunctional biomarkers: RBC 21/218-[9.63%]; haemoglobins=94/218-[43.12%]; haematocrits=52/218-[23.85%]; MCV=114/218-[52.29%]; RDW=52/218-[23.85%]; ferritin=42/218-[19.27%]; B12=157/218-[72.02%]; homocysteine=135/218-[61.93%]; GPT=53/218-[24.31%]; Gamma-GT=94/218-[43.12%]; cortisol=114/218-[52.29%]; IgE=53/218-[24.31%]; TL=177/218-[81.19%]; CRP=85/218-[38.99%]; fibrinogen=74/218-[33.94%]; 25-hydroxy-vitamin-D3=138/218-[63.30%]; TC=125/218-[57.34%]; TG=63/218-[28.90%]; HDL=35/218-[16.06%]; LDL=65/218-[29.82%]; TG/HDL(>3.3)=138/218-[63.30%]; TG/HDL(>2.5)=138/218-[63.30%]; LDL/HDL(>2.3)=42/218-[19.27%] and Apo-B/Apo-A1(>0.69)=95/218-[43.30%] ratios, compared to controls: AC=75.88/(72.05-85.00), BRI=92.80/(89.00-95.98), HD=10.00/(09.00-10.00), PR=32.25/(29.00-33.73), haemoglobins=13/194-[6.70%], haematocrits=5/194-[2.58%], MCV=14/194-[7.22%], RDW=2/194-[1.03%], ferritin=5/194-[2.58%]; B12=12/194-[6.19%]; homocysteine=4/194-[2.06%]; GPT=14/194-[7.22%]; Gamma-GT=17/194-[8.76%]; cortisol=21/194-[10.82%]; IgE=4/194-[2.06%]; TL=21/194-[10.82%]; CRP=6/194-[3.09%]; fibrinogen=4/194-[2.06%]; 25-hydroxy-vitamin-D3=9/194-[4.64%]; TC=22/194-[11.34%]; TG=21/194-[28.90%]; HDL=10/194-[5.15%]; LDL=14/194-[7.22%]; TG/HDL=14/194-[7.22%]; TG/HDL=6/194-[3.09%]; LDL/HDL=5/194-[2.58%] and Apo-B/Apo-A1=22/194-[11.34%].

Conclusion: This study found a significant association between FN test results and biomarkers indicative of anaemia, SI and ED.

Keywords: functional neurometry, biomarkers, anaemia, subclinical inflammation, endothelial dysfunction

Volume 14 Issue 5 - 2021

Renata de Melo Guerra Ribas,¹ Valdenilson Ribeiro Ribas,² Diélita Carla Lopes de Oliveira,¹ Marcelo Tavares Viana,¹ Joyce Gomes de Moraes,¹ Hugo André de Lima Martins,¹ Carlos Frederico de Oliveira Alves,¹ Nery Adany Neto, Murilo Tolêdo Calafange,³ Clenes de Oliveira Mendes Calafange,⁴ Ana Elisa Toscano,⁵ Raul Manhães de Castro²

¹Brain Institute of Pernambuco (CIBPE), Brazil

²Postgraduate Program in Neurosurgery and Behavioral Sciences (Posneuro), Brazil

Correspondence: Valdenilson Ribeiro Ribas, Senador Sênio Guerra, 220, Apto. 132, Piedade - Jaboatão dos Guararapes, Tel +55 81 99245-6031, Email rribas.valdenilson@gmail.com

Received: September 27, 2021 | Published: October 25, 2021

Introduction

The Functional Neurometry of the author Nelson Alves Pereira Junior is a methodology that enables an intercommunication between Biofeedback resources already studied and scientifically demonstrated, such as: sensor that captures heart rate variability (HRV), galvanic skin response, cardiac coherence (synchrony between the frequencies of the respiratory cycle, heart rate and blood pressure), peripheral temperature sensors, respiratory rate and heart rate meter.¹

The author organized his Functional Neurometry method in an assessment established in 3 (three) positions (dorsal position; standing up and standing) and named the categories of this initial investigative protocol: Anxiety control; baroreflex index; Hemodynamic; Physiological response and brain neurometry.²

In the first category, entitled anxiety control, the non-cognitive response (not voluntarily controlled in a rational way) is measured, that is, the ANS response.³ The author uses galvanic skin response



ANEXO B – ARTIGO 2



Association Between Functional Neurometry Test Results, Blood Biomarkers Indicative of Subclinical Inflammation and the Increase in Slow Waves Observed in the Quantitative EEG of Patients with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)

Murilo Tolêdo Calafange^{1*}, Clenes de Oliveira Mendes Calafange¹, Valdenilson Ribeiro Ribas², Renata de Melo Guerra Ribas², Thaiza Kelly Cavalcanti Sobrinho França², Allison José dos Santos², Nery Adamy Neto², Paulo César da Silva², Ana Elisa Toscano¹ and Raul Manhães de Castro¹

¹Federal University of Pernambuco, Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Posneuro, Recife/PE, Brazil

²Brain Institute of Pernambuco, Instituto do Cérebro de Pernambuco, ICerPE, Recife/PE, Brazil

*Corresponding Author: Murilo Tolêdo Calafange, Federal University of Pernambuco, Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Posneuro, Recife/PE, Brazil.

Received: December 06, 2022; Published: December 16, 2022

DOI: 10.31080/ecne.2022.15.01077

Abstract

Background: There are findings demonstrating the association between the functional neurometry-FN exam and blood biomarkers.

Objective: The association between FN-exam, biomarkers indicating subclinical inflammation and amplitude of Delta (2 - 4 Hz) and Theta (4 - 8 Hz) in ADHD was evaluated.

Method: FN-assessments, blood tests and quantitative EEG (QEEG) were performed. The groups were: control = 32 and ADHD = 61. FN investigated: anxiety control-AC [Expected value $\geq 75\%$], Baroreflex index-BRI [$\geq 90\%$], hemodynamics-HD [$\leq 10\%$] and physiological response-PR [31.5^o to 32.5^o]. The biomarkers were: total leukocytes-TL, ferritin, C-reactive protein-CRP, fibrinogen, 25-hydroxy-vitamin-D3, IgE, expressed in frequencies and percentages, analyzed by the chi-square, and by the Mann-Whitney QEEG. All results were expressed as Median (Minimum-Maximum), $p \leq 0.05^*$.

Results: The ADHD presented: AC = 37.12 (9.00 - 75.18), BRI = 87.28 (67.33 - 93.66), HD = 17.66 (12.11 - 32.50) and PR = 26.10 (21.00 - 29.00) with the highest frequencies of the biomarkers: TL > 6000 [44/61, (81.99%)], eosinophils > 7: [54/61, (88.52%)], neutrophils > 55: [40/61, (65.57%)], 25-hydroxyvitamin-D3 < 40 [47/61, (77.04%)] and IgE > 200 [20/61, (32.78%)], compared to controls: AC = 80.44 (68.00 - 85.00); BRI = 92.00 (88.00 - 95.00); HD = 9.00 (08.00 - 10.00); PR = 32.00 (31.00 - 32.50); TL > 6000 [12/32, (37.50%)], eosinophils > 7: [7/32, (21.87%)], neutrophils > 55: [9/32, (28.12%)], 25-hydroxyvitamin-D3 < 40 [11/32, (34.37%)] and IgE > 200 [3/32, (9.37%)]. There was an increase in the amplitudes of delta (F7 = 19u, F3 = 16.90u, Fp1 = 20.20u, Fz = 18.50u, Fp2 = 20.10u, F4 = 16.80u and F8 = 18.80u) and theta (F7 = 27.7u, F3 = 29.3u, Fp1 = 26.5u, Fz = 29.7u, Fp2 = 23.7u, F4 = 29.7u and F8 = 26.7u) in the ADHD, compared to the respective controls (F7 = 10.90u, F3 = 11.10u, Fp1 = 10.30u, Fz = 9.25u, Fp2 = 13u, F4 = 9.95u and F8 = 10.10u) and (F7 = 22.65u, F3 = 23.45u, Fp1 = 23.55u, Fz = 24.5u, Fp2 = 22.1u, F4 = 23.55u and F8 = 22u).

Conclusion: The functional neurometry exam indicated low anxiety control and functional oxygen in patients with ADHD due to adrenal insufficiency and/or liver overload, low baroreflex index, hemodynamics with reduced blood flow velocity and/or low temperature in the proximal annular phalanx, indicating possible food incompatibility. Subclinical inflammation caused by allergenic and inflammatory foods was also observed and, finally, high amplitudes of delta and theta waves were observed in patients with ADHD, which seems to indicate a consequence of subclinical inflammation and low functional oxygen at the mitochondrial level of the brain. Thus, the NF test, blood biomarkers indicative of subclinical inflammation, and high results of delta and theta brain wave amplitudes, when associated with the clinic, can help in the diagnosis and treatment of ADHD.

Keywords: Functional Neurometry; Biomarkers; Subclinical Inflammation; QEEG; ADHD

Citation: Murilo Toledo Calafange, et al. "Association Between Functional Neurometry Test Results, Blood Biomarkers Indicative of Subclinical Inflammation and the Increase in Slow Waves Observed in the Quantitative EEG of Patients with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)". *EC Neurology* 15.1 (2023): 17-29.