

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Marina Mendes Miranda

Fisiopatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

São Paulo

2019

Marina Mendes Miranda – RA: SP709023

Fisiopatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Marina Mendes Miranda – RA:SP709023

Fisiopatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

São Paulo, 19 de novembro de 2019

Professor orientador – Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor examinador – Profa. Dra. Juliana Almada Colucci

MIRANDA, Marina. **Fisiopatologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade**. 2019. 53f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) consiste em uma disfunção neurobiológica que resulta em uma combinação de sintomas vinculados a desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade. Tais sintomas aparecem precocemente na infância e podem perdurar até a vida adulta, onde a prevalência é estimada entre 3 - 7% na população mundial, no qual crianças apresentam valores entre 5 - 8% e adolescentes e adultos entre 2,5 – 4%. Sabe-se hoje que o transtorno é caracterizado por diversas alterações cerebrais, tanto na estrutura, quanto nos múltiplos sistemas neurais. Regiões responsáveis pela atenção, controle cognitivo e memória de trabalho são as principais acometidas. Reduções no volume cerebral são observadas principalmente no córtex pré-frontal, gânglios da base, cerebelo e regiões parietotemporais. Disfunções na neurotransmissão também estão presentes, como por exemplo, a redução na concentração de neurotransmissores, como a dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), entre outros. Os receptores presentes nos sistemas neuronais também têm grande relevância no transtorno, uma vez que os mesmos não funcionam adequadamente, provocando erros na neurotransmissão, impedindo a ativação de diversas áreas do cérebro. A etiologia do TDAH é multifatorial, o que faz com que a causa principal não seja exclusiva. Diversos fatores podem ser determinantes, principalmente a hereditariedade, mutações genéticas e erros no neurodesenvolvimento. O diagnóstico é dado principalmente após uma avaliação neuropsicológica e métodos que avaliam a função e estrutura do cérebro, assim como alterações genéticas, como, por exemplo, o eletroencefalograma (EEG), P300, exames de neuroimagem e estudos moleculares. Como tratamento, os medicamentos psicoestimulantes são os mais utilizados, devido à atuação na neuromodulação promovendo uma rápida resposta e melhora dos sintomas. Destacam-se o metilfenidato e medicamentos da família das anfetaminas. Tratamentos alternativos também são realizados como, por exemplo, o *neurofeedback* e a terapia cognitivo-comportamental. O objetivo deste trabalho é explicar a fisiopatologia do TDAH, ressaltando as alterações cerebrais e os sintomas associados, a fim de melhorar a compreensão sobre o assunto. Foi realizado levantamento bibliográfico em plataformas digitais e livros relacionados à fisiologia neuronal, que serviram como base para este estudo. Atualmente o TDAH é pouco compreendido, devido à falta de exclusividade na etiologia e na oscilação de sintomas durante a vida, o que prejudica muito o diagnóstico e tratamento do portador.

Palavras-chave: TDAH, eletroencefalograma, neurotransmissão, metilfenidato, déficit de atenção.

MIRANDA, Marina. ***Pathophysiology of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder***. 2019. 53p. *Final paper (Bachelor' Degree in Biomedicine)* – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) consists of a neurobiological dysfunction that results in a combination of symptoms associated with inattention, hyperactivity and / or impulsivity. These symptoms appear early in childhood and can last until adulthood, where prevalence is estimated between 3 - 7% in the world population, in which children present values between 5-8% and adolescents and adults between 2.5 - 4%. It is known today that the disorder is characterized by several brain changes, both in structure and in multiple neural systems. Regions responsible for attention, cognitive control and working memory are the main events. Reductions in brain volume are observed mainly in the prefrontal cortex, basal ganglia, cerebellum, and parietal-temporal regions. Neurotransmitter dysfunctions are also present, such as reduction in the concentration of neurotransmitters, such as dopamine (DA), noradrenaline (NA), serotonin (5-HT), among others. The receptors present in the neuronal systems also have great relevance in the disorder, since they do not function properly, causing errors in the neurotransmission, preventing the activation of several areas of the brain. The etiology of ADHD is multifactorial, which makes the main cause not exclusive. Several factors can be determinants, mainly heritability, genetic mutations and errors in neurodevelopment. The diagnosis is mainly given after a neuropsychological evaluation and methods that evaluate the function and structure of the brain, as well as genetic alterations, such as EEG, P300, neuroimaging and molecular studies. As a treatment, psychostimulant drugs are the most used, due to the action in the neuromodulation promoting a rapid response and improvement of the symptoms. Methylphenidate and medicines of the amphetamine family are prominent. Alternative treatments are also performed such as neurofeedback and cognitive-behavioral therapy. The objective of this work is to explain the pathophysiology of ADHD, highlighting the brain changes and the associated symptoms, in order to improve the understanding about the subject. A bibliographic survey was carried out on digital platforms and books related to neuronal physiology, which served as the basis for this study. Currently, ADHD is poorly understood due to the lack of exclusivity in the etiology and oscillation of symptoms during life, which greatly impairs the diagnosis and treatment of the patient.

Keywords: ADHD, electroencephalogram, neurotransmission, methylphenidate, attention deficit.

Agradecimentos

Nunca pensei que chegaria onde estou hoje. Em muitos momentos da minha vida acadêmica, eu pensei em desistir. Muitas vezes eu olhei para trás e para frente, e via que não saía do lugar. Sinto muito orgulho de mim mesma quando hoje olho para trás, e visualizo toda a escada que subi até chegar ao meu objetivo. Sinto orgulho da pessoa em que me tornei, após tanto aprendizado e escorregões que levei ao passar dos anos. Primeiramente queria agradecer a Deus, por ter me dado forças para continuar e aos meus pais e irmão (Evandro, Cynthia e Marco Antônio), que me deram apoio, educação e amor ao longo da minha trajetória. Além disso, meus amigos e familiares, aqueles que nunca duvidaram da minha capacidade e que sempre me motivaram a seguir em frente. Um agradecimento especial também ao meu professor, Mauro Fantini, que me apresentou os Narizes de Plantão, onde eu me redescobri através da Bernarda (minha palhaça), e que fez eu me aceitar do jeito que sou e a confiar mais em mim, além de me ensinar a dar valor a cada precioso momento da vida, sendo este ruim ou bom. Agradeço a todos os meus professores que me passaram conhecimento e me ensinaram o que é cada minúsculo pedacinho do corpo humano, e que me fez ficar encantada pela biomedicina, e me tornar uma ótima profissional, que gosta do que faz. Independente do que vai acontecer no meu futuro, o meu presente é uma superação e o fim de uma grande e importante etapa. Agradeço a todos que me ajudaram a realizar o maior sonho da minha vida.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGIA	13
4. DESENVOLVIMENTO	14
4.1 Histórico.....	14
4.2 Sintomas.....	15
4.3 Neurofisiologia.....	19
4.3.1 Neuroanatomia.....	19
4.3.2 Neurotransmissão	27
4.4 Etiologia.....	31
4.4.1 Fatores genéticos.....	31
4.4.2 Fatores pré-natais/pós-natais.....	35
4.4.3 Outros fatores de risco	36
4.6 Tratamento	40
4.7 Perspectivas futuras	44
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS	47

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) consiste em uma disfunção neurobiológica que resulta em uma tríade sintomatológica caracterizada por desatenção, hiperatividade e impulsividade. Tais sintomas estão presentes devido a uma desordem em regiões cerebrais vinculadas com a cognição e comportamento, porém, a etiologia não possui uma variável com exclusividade, mesmo havendo alteração cerebral evidente. A falta de informações precisas e certas faz com que a compreensão e diagnóstico do TDAH sejam um desafio, tanto para o indivíduo portador do transtorno, quanto para a família, amigos e para os profissionais da área da saúde. O diagnóstico impreciso leva uma queda na qualidade de vida do indivíduo portador do transtorno, com consequências na vida pessoal e social (DE PAULA, 2016).

Os sintomas do TDAH aparecem precocemente na infância e podem perdurar até a vida adulta. Envolve dificuldades emocionais, de relacionamento social e familiar, assim como baixo desempenho escolar, onde estas consequências não se associam com o grau de inteligência, nível de escolaridade, classe econômica ou etnia. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (do inglês – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM), proposto pela Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychological Association*)- APA), a manifestação do TDAH está presente em dois eixos: desatenção e hiperatividade, onde há uma ampla faixa de sintomas que se encaixa em qualquer um destes domínios. Os critérios para o diagnóstico baseado na DSM necessitam de um histórico minucioso, onde a idade de início e o percurso do desenvolvimento do transtorno são de extrema importância, além dos fatores de risco que o indivíduo foi exposto. Estes critérios são importantes para descartar etiologias alternativas como ansiedade, depressão ou até mesmo comportamento característico da idade. Hoje o diagnóstico muitas vezes é banalizado, uma vez que os sintomas envolvidos no TDAH são encontrados em outras enfermidades (SOUZA, 2017; ROBERTS, 2017).

A prevalência do TDAH é estimada entre 3 – 7% na população mundial, onde crianças apresentam valores altos, entre 5 – 8% e adolescentes e adultos entre 2,5 – 4%. De acordo com a sintomatologia proposta pelo DSM-V, os três subtipos predominantes estão frequentes em 30% do tipo desatento, 10%

hiperativo/impulsivo e 60% do tipo combinado (desatento e hiperativo/impulsivo). Em relação à prevalência baseada na distribuição por sexo, o TDAH é mais observado em indivíduos do sexo masculino ao longo da vida do que indivíduos do sexo feminino (GONZÁLEZ COLLANTES, 2015).

Os sintomas associados ao TDAH vêm sendo descritos há mais de 200 anos na literatura, porém, no início não havia embasamento científico. Recebeu diversas nomenclaturas durante os estudos e no geral, o transtorno era associado a possíveis traumas cerebrais, disfunções metabólicas e epilepsia. A observação e a descrição dos sintomas se iniciaram no final do século XIX, onde os indivíduos eram considerados inquietos, desatentos e impulsivos, com inadequada conduta e com diversas alterações comportamentais. Hoje, o transtorno vincula os sintomas com as alterações cerebrais, devido ao avanço científico a respeito do assunto. O termo TDAH surgiu apenas em 1980, com a publicação do DSM-III, que relatava os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade (NARDI, 2015).

Olhando pelo aspecto neurobiológico, indivíduos com TDAH possuem diversas alterações na estrutura cerebral, implicando múltiplos sistemas neurais envolvendo principalmente áreas responsáveis pela atenção, controle cognitivo e memória de trabalho. Reduções globais no volume cerebral são observadas, proeminente no córtex pré-frontal, gânglios da base, cerebelo e regiões parieto-temporais. Esta redução no volume cerebral, na maioria dos casos está associado a anormalidades no neurodesenvolvimento cortical presentes em indivíduos com TDAH, onde se apresenta evidente em regiões corticais “executivas” que controlam processos como a atenção e motricidade, além do volume da substância cinzenta, importante para coordenação e produção dos impulsos nervosos envolvidos na memória, emoção, audição, visão e fala (FRIEDMAN, 2015).

Além das alterações morfológicas, o TDAH pode apresentar disfunções na neurotransmissão. Isso significa que pode haver algum problema na concentração dos neurotransmissores, na transmissão dos mesmos, nos receptores envolvidos ou nas enzimas envolvidas no sistema. As catecolaminas são as principais envolvidas, como por exemplo, a dopamina (DA), que está ligada principalmente ao comportamento do indivíduo e a norepinefrina ou noradrenalina (NA), relacionada com a modulação da atenção seletiva e com os níveis de ativação de

diversas regiões encefálicas. Erros na neurotransmissão provocam uma desordem nas redes neurais, que são interligadas, resultando em um mecanismo compensatório, fazendo com que muitas áreas sejam hiper ou hipoativadas, levando aos sintomas característicos do transtorno. A atividade cerebral pode ser medida por diversos métodos, como por exemplo, o eletroencefalograma (EEG), que capta o sinal das ondas cerebrais de acordo com o metabolismo cerebral, ou a ressonância magnética funcional que é capaz de detectar variações do fluxo sanguíneo em resposta a uma atividade neuronal (RODRÍGUEZ, 2016).

Diversos fatores são determinantes na etiologia do TDAH. Idade, conflitos familiares, carência de elementos, estresse pré-natal, infecções, entre outros fatores favorecem o aparecimento do transtorno. A etiologia genética com alta herdabilidade é a mais evidenciada, devido a mutações genéticas que levam às disfunções na neurotransmissão. A arquitetura genética do TDAH é considerada complexa por apresentar múltiplas variantes nos genes, com efeito individualmente pequeno, frente ao transtorno. Porém, a junção de pequenas alterações, incluindo fatores de risco, encontradas em inúmeros indivíduos com TDAH, fez com que a etiologia fosse mais clara, mas não exclusiva. Além de alterações na neurotransmissão, as alterações genéticas contribuem para um atraso na maturação e volume das áreas corticais e sub-corticais, fazendo com a espessura e superfícies corticais sejam menores em crianças, normalizando apenas na idade adulta. Alterações na conectividade são persistentes ao longo da vida, diferente da maturação, que é alcançada na idade adulta (FRANK, 2017).

Na maioria dos casos, o diagnóstico é obtido por uma análise clínica dos sintomas propostos pelo DSM-V, sendo o resultado positivo para o transtorno, aquele indivíduo que apresenta a maioria dos sintomas desde a infância e com certa frequência, causando impacto de longo prazo ao longo da vida. O conhecimento científico a respeito dos aspectos cognitivos e processos neurobiológicos relacionados às vias de neurodesenvolvimento são escassos, o que prejudica as perspectivas de novas estratégias para o tratamento do TDAH. A investigação neurofisiológica é essencial para melhor compreensão das alterações morfológicas e neuroquímicas, presentes no cérebro com o transtorno, favorecendo um tratamento adequado para cada caso (CHEUNG, 2016).

Os tratamentos para o TDAH são diversos, a fim de aliviar os sintomas presentes que resultam em uma queda na qualidade de vida. A escolha do tratamento é baseada na idade do paciente, na gravidade do transtorno e nas comorbidades associadas. A duração do tratamento deve ser avaliada pelo clínico rotineiramente, relatando possíveis eventos adversos, bem como persistência do transtorno ou remissão do mesmo. O tratamento farmacológico é o mais preconizado, devido a uma resposta eficiente e rápida, com melhoria dos sintomas. A maioria dos medicamentos é da classe dos psicoestimulantes, como por exemplo, o metilfenidato (MPH) e as anfetaminas. Quando contraindicados por algum motivo, seja por falta de resposta ou intolerância, medicamentos de segunda linha são prescritos, como por exemplo, a atomexetina (ATX), guanfacina (GFC), clonidina (CLO), bupropiona, modafinila e antidepressivos tricíclicos. Tratamentos alternativos como psicoterapia, meditação, exercícios físicos, alimentação, entre outros, também são usados individualmente ou associado com o tratamento farmacológico (CAYE, 2018).

2. OBJETIVOS

Analisar e discutir informações mais recentes sobre o mecanismo fisiopatológico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), com ênfase nas moléculas envolvidas no processo, nos sintomas, nos possíveis tratamentos e na repercussão na vida do indivíduo portador do transtorno.

3. METODOLOGIA

Foi realizado levantamento bibliográfico na base de dados: Google Acadêmico e portais eletrônicos *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO), PubMed, além de livros disponíveis na biblioteca Pe. Inocente Radrizzani, localizada no Centro Universitário São Camilo – Campus Ipiranga, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando as palavras chaves: TDAH, Transtorno de Déficit de Atenção, *ADHD*, Eletroencefalograma, Ressonância Magnética, P300, Metilfenidato, Neurotransmissão, entre outras. As informações contidas no levantamento bibliográfico são de períodos entre 2005 a 2019.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Histórico

No final do século XIX, registros históricos, sistematizados e sem embasamento científico apresentavam conceitos sobre crianças com comportamentos agressivos, indisciplinados e impulsivos. Em 1902, o pediatra George Still apresentou a primeira descrição médica referente ao TDAH após realizar um estudo em sua clínica, observando um grupo de 20 crianças com tais características. Still definiu como “um defeito no controle da moral”, ressaltando que esta condição teria como base um substrato biológico, que poderia ser hereditário e/ou relacionado à encefalopatia adquirida, não tendo correlação a educação fornecida pelos responsáveis (PRAIS, 2016; NARDI, 2015).

Nos últimos anos da Primeira Guerra Mundial, surgiu uma epidemia de encefalite que se iniciou na Europa e se dispersou pelo resto do mundo. Essa encefalite deixou sequelas nos afetados, que apresentavam problemas de concentração, memória, aprendizagem e dificuldade na adaptação social. Na Alemanha, o neurologista austríaco, Constantin Von Ecônomo atribuiu o termo hipercinético para descrever estas sequelas. Nos anos de 1930 e 1940 acreditava-se que havia uma conexão causal entre dano cerebral e comportamento desviante (LACET, 2017).

Na década de 40, devido ao surto de encefalite nos Estados Unidos, médicos sugeriram que os comportamentos atípicos eram decorrentes de uma lesão cerebral, provocadas por sequelas provenientes da inflamação cerebral, que logo foram reconhecidas pela comunidade médica como Lesão Cerebral Mínima. Na época foi evidenciada que não havia lesões cerebrais em crianças que apresentavam os sintomas, por isso, em 1957 a denominação foi substituída por Síndrome do Impulso Hipercinético, e posteriormente em 1962, por Disfunção Cerebral Mínima (DCM), onde os sujeitos afetados apresentavam déficits funcionais (PRAIS, 2016).

Até o final da década de 70, os sintomas de hiperatividade eram de grande ênfase diagnóstica, porém, sintomas de desatenção estavam tão presentes quanto os sintomas de hiperatividade, fazendo com que o transtorno fosse considerado com ou sem a presença do elemento hiperativo. Um importante nome

na constituição do Déficit de Atenção, no contexto médico e moral foi Virgínia Douglas, que se adequou à pesquisa do transtorno a exigências operacionais da psiquiatria da época, colocando a disfunção da atenção em foco. (CALIMAN, 2010).

Em 1980, o termo Transtorno de Déficit de Atenção (TDA) surgiu com a publicação do DSM-III, onde a nova definição enfatizava que o ponto central do problema era a dificuldade de se concentrar e de manter a atenção. O TDA poderia ser acompanhado por hiperatividade ou não. Em 1987, a terceira edição revisada do DSM-III considerava todos os sintomas (déficit de atenção, impulsividade e hiperatividade) igualmente importantes, surgindo o termo Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (NARDI, 2015).

A década de 90 foi considerada a “década do cérebro”, onde houve uma explosão de estudos neurológicos sobre o déficit de atenção. A interpretação neurobiológica do transtorno tornou-se aceita, após um alto investimento financeiro do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH), onde o TDAH foi descrito como uma disfunção neuropsiquiátrica que afetava o desenvolvimento das “funções executivas” cerebrais, capacidade de autocontrole, planejamento e de execução de ações orientadas por objetivos futuros. Em 2004, o TDAH foi oficialmente reconhecido, através da Resolução 370 dos Estados Unidos da América, considerado um dos problemas mais graves e importantes da saúde pública, sendo a compreensão do transtorno e o tratamento, necessidades vinculadas à gestão social e econômica da nação (CALIMAN, 2008).

4.2 Sintomas

A queixa principal dos portadores do TDAH envolve diversas dificuldades na realização de atividades pessoais, escolares e profissionais, seja por desatenção ou hiperatividade/impulsividade. Há dificuldade em manter a atenção, tendência à inadequada administração do tempo, perda constante de objetos, baixa tolerância à frustração, distúrbios de aprendizagem, entre outros sinais. Comorbidades como transtorno bipolar, depressão, ansiedade, insônia, entre outros podem se manifestar em portadores do TDAH, sendo mais a regra do que exceção, podendo dificultar o diagnóstico principal (ELKIS, 2007).

Os critérios de diagnósticos mais utilizados para o TDAH são aqueles listados pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (do inglês - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - DSM), proposto pela Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychological Association* - APA) e a Classificação Internacional de Doenças (CID), proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A DSM-IV relata 18 principais sintomas aplicados ao TDAH (Quadro 1), sendo 9 referentes à desatenção, e nove à hiperatividade/impulsividade. Já pela OMS (CID10-F90), o TDAH é classificado como transtorno hipercinético de início precoce, onde há falta de perseverança nas atividades que exigem um envolvimento cognitivo, com tendência ao indivíduo de começar várias atividades, não finalizando nenhuma, além de desorganização global, incoordenada e excessiva. Afirma-se também que o transtorno é acompanhado de déficit cognitivo e retardo no desenvolvimento da motricidade da linguagem (CASTRO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Quadro 1. Sintomas do TDAH de acordo com o DSM-V

Desatenção	Hiperatividade/Impulsividade
a. Frequentemente não presta atenção em detalhes e comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades.	a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
b. Frequentemente têm dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas.	b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado.
c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente.	c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado.
d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho.	d. Frequentemente é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
e. Frequentemente têm dificuldade para organizar as tarefas e atividades.	e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”.
f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado.	f. Frequentemente fala demais.
g. Frequentemente perde coisas	g. Frequentemente deixa escapar

necessárias para tarefas ou atividades.	uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída.
h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos.	h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez.
i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas.	i. Frequentemente interrompe ou se intromete.

Fonte: Adaptado de *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014

Baseado nos sintomas listados pela DSM-V considera-se que um indivíduo é portador do transtorno se o mesmo apresenta pelo menos seis destes sintomas quando criança e cinco quando adulto, com início precoce entre 5 a 7 anos de idade e persistência de pelo menos 6 meses. Três subtipos podem ser estabelecidos (Quadro 2): (I) predominantemente desatento, (II) predominantemente hiperativo-impulsivo e (III) combinado (presença de pelo menos seis sintomas em ambos dos grupos) (BACCIOTTI, 2019; *ADHD INSTITUTE*, 2019).

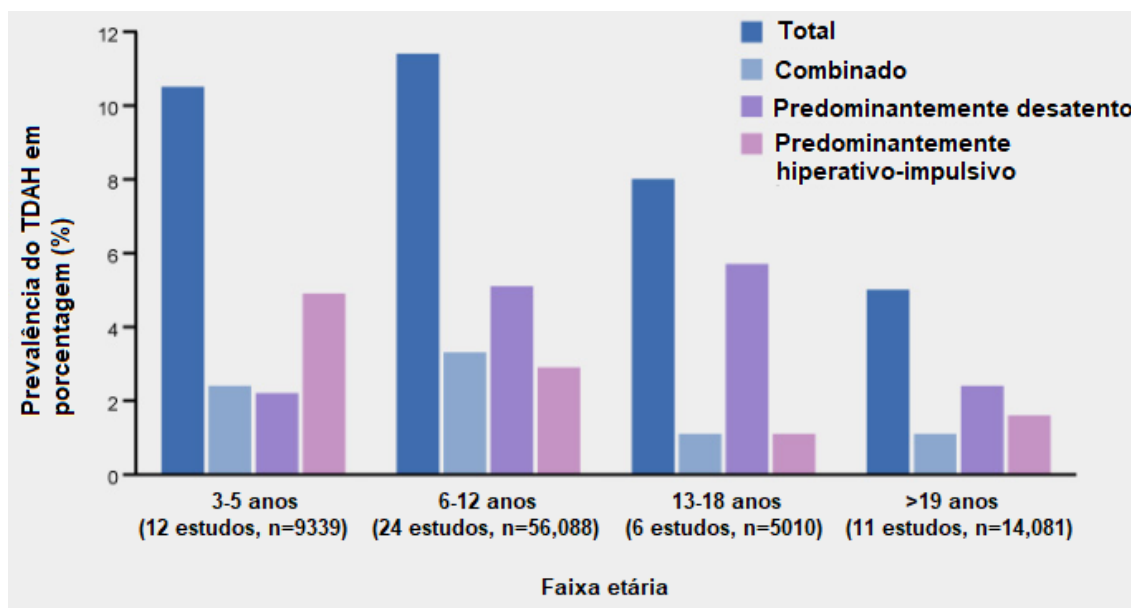
Quadro 2. Subtipos TDAH de acordo com o DSM-V

314.00 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta	Se o critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos seis meses.
314.01 (F90.1) Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva	Se o critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos seis meses.
314.02 (F90.2) Apresentação combinada	Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos seis meses.

Fonte: Adaptado de *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014

Estima-se que 5 - 8% da população infantil e 2,5 - 4% da população adulta possuem sintomas do TDAH. Em uma meta-análise mundial de 42 estudos em crianças e adolescentes e 11 estudos em adultos, o subtipo mais comum em todas as amostras indicou o tipo predominantemente desatento, exceto em idades escolares onde foi observado o tipo predominantemente hiperativo-impulsivo. Os dados obtidos destes estudos podem ser observados no gráfico 1 (BACCIOTTI, 2019; *ADHD INSTITUTE*, 2019).

Gráfico 1: Prevalência das apresentações do TDAH de acordo com a idade do indivíduo.



Fonte: Adaptado de *ADHD INSTITUTE*, 2019

Em crianças, os sintomas mais recorrentes observados são: agitação, inquietude, dificuldade em atividades muito longas, repetitivas e que não lhes sejam interessantes. São facilmente distraídas com estímulos do ambiente externo ou até mesmo pensamentos internos, que faz com que erros por distração aconteçam facilmente. A atenção é essencial para a memória e para o raciocínio, logo, as crianças são tidas como “esquecidas”, fazendo com que assuntos estudados ou mesmo informações simples não sejam fixados. As meninas têm menos sintomas de hiperatividade-impulsividade, o que fez com que o TDAH fosse considerado apenas em meninos, pois as meninas não incomodavam tanto os pais, fazendo com que as mesmas não fossem encaminhadas para o diagnóstico (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO-ABDA, 2019).

Considera-se que o indivíduo adulto possui TDAH se o mesmo apresentar sintomas característicos desde a infância. A hiperatividade tende a diminuir com o passar da idade, porém, sintomas de desatenção são mais propensos a persistir, incluindo em estado de remissão parcial, caracterizado pela presença dos sintomas no passado, porém no presente, nem todos os critérios foram preenchidos, mas os sintomas ainda resultam em prejuízo no funcionamento social, acadêmico ou profissional. Além disso, a gravidade atual pode ser

especificada de acordo com o grau de prejuízo causado pelos sintomas, podendo ser classificada como leve, moderada ou grave. Adultos com TDAH possuem uma tendência geral de fracasso acadêmico, com alto percentual de reprovações, além de dificuldade de organização e planejamento para atividades do dia a dia, fazendo com que planos e projetos não sejam concluídos. Logo, adultos com TDAH possuem dificuldade no desempenho profissional, social, familiar e acadêmico. Por se encontrar em uma situação de estresse e frustração, o indivíduo tem fortes tendências a separação, divórcio, transtornos pré-matrimoniais, além de comorbidades como fobias, depressão, ansiedade, transtorno de personalidade, abuso de drogas, entre outros. Pouca atenção clínica é dada a essa população, onde menos de 20% dos adultos com TDAH são diagnosticados e tratados, fazendo com que a maioria permaneça sem tratamento com uma péssima qualidade de vida (GARCIA, 2019; *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

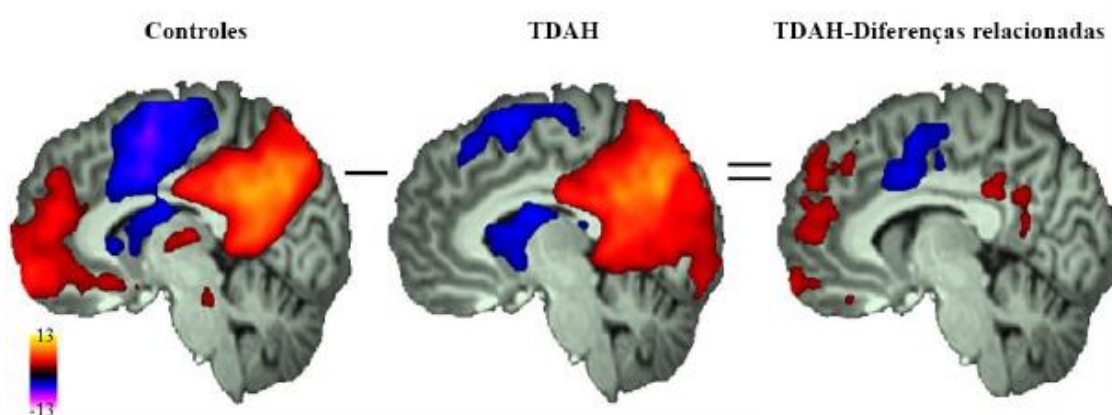
4.3 Neurofisiologia

4.3.1 Neuroanatomia

O TDAH é caracterizado por uma disfunção neurobiológica, principalmente em regiões cerebrais responsáveis pelo processamento emocional, aprendizado e memória. A substância cinzenta cerebral pode ser dividida em três regiões principais: o córtex cerebral, responsável pelas funções encefálicas superiores, os núcleos da base, envolvidos no controle do movimento e o sistema límbico composto pela amígdala, giro cingulado e o hipocampo, desempenhando funções cognitivas superiores como o raciocínio, emoção, memória e aprendizado. A substância branca é encontrada no interior do cérebro, permitindo que diferentes regiões do córtex se comuniquem. Dentre estas regiões, destaca-se o córtex pré-frontal (CPF), localizado na parte anterior do lobo frontal, que exerce funções importantes como capacidade de aprendizagem, raciocínio, consciência, planejamento, organização, lembranças de informações, personalidade, intelecto, iniciativa e conduta. Além disso, a área frontal do campo visual localizado no CPF controla movimentos voluntários de exploração dos olhos, como por exemplo, uma leitura. A partir da ressonância magnética funcional é possível evidenciar disfunções no CPF em indivíduos com TDAH, como ineficiência na perfusão e metabolismo dos neurônios locais, como por exemplo, o caso representado na

figura 1, onde mostra a diferença de perfusão e metabolismo entre indivíduos com e sem o transtorno. Esta ineficiência pode levar a sintomas semelhantes aos indivíduos que apresentam lesões no CPF, como negligência, distração, impulsividade, dificuldade na leitura e organização (LIBERALESSO, 2015; TORTORA, 2017; SILVERTHORN, 2017).

Figura 1: Estudo de ressonância magnética funcional comparativa com indivíduos com TDAH e controles sem TDAH.



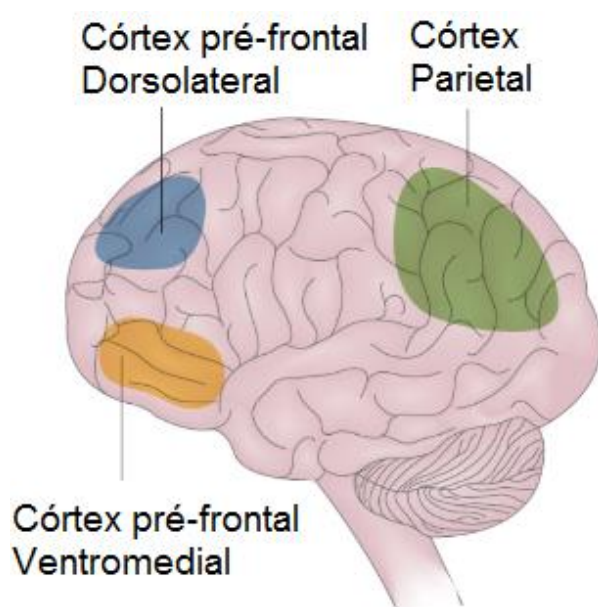
Fonte: BRITES, 2018

Algumas crianças apresentam declínio considerável dos sintomas envolvidos no TDAH e outras vivenciam o comprometimento funcional ao longo da sua vida, até a idade adulta. Isso ocorre porque o CPF é considerado uma das últimas estruturas neurais a atingir a maturação, e indivíduos com TDAH possuem um atraso na maturação, não atingindo a maturidade total até o início da idade adulta. A remissão total dos sintomas ao longo do tempo coincide com o tempo de maturação do córtex, porém, casos persistentes do TDAH estão mais ligados a disfunções em estruturas extra frontais e sub-corticais (ALEXANDER, 2018).

Outras regiões possuem importância no transtorno, como as regiões corticais representadas na figura 2 em uma vista lateral do cérebro. O CPF dorsolateral está ligado à memória de trabalho, também chamada de memória de “curto prazo”. É considerada uma área essencial para a aprendizagem, por corresponder a um importante mecanismo de leitura e compreensão da linguagem. Consiste em uma memória temporária que permite o armazenamento

e análise das informações verbais ou visuais, necessárias para tarefas complexas, como compreensão, aprendizado, raciocínio e planejamento. O CPF ventromedial é responsável pela tomada de decisões complexas e planejamento estratégico. Disfunções nesta área faz com que o indivíduo tenha dificuldade em inibir seus impulsos, em tomar decisões e promover um raciocínio social. Já o córtex parietal está ligado a orientação da atenção, importante para aspectos cognitivos de todas as formas de comportamento (ZANELLA, 2016; CARLOS, 2011; FARAONE, 2015).

Figura 2: Vista lateral do cérebro com áreas representativas das regiões corticais cerebrais.

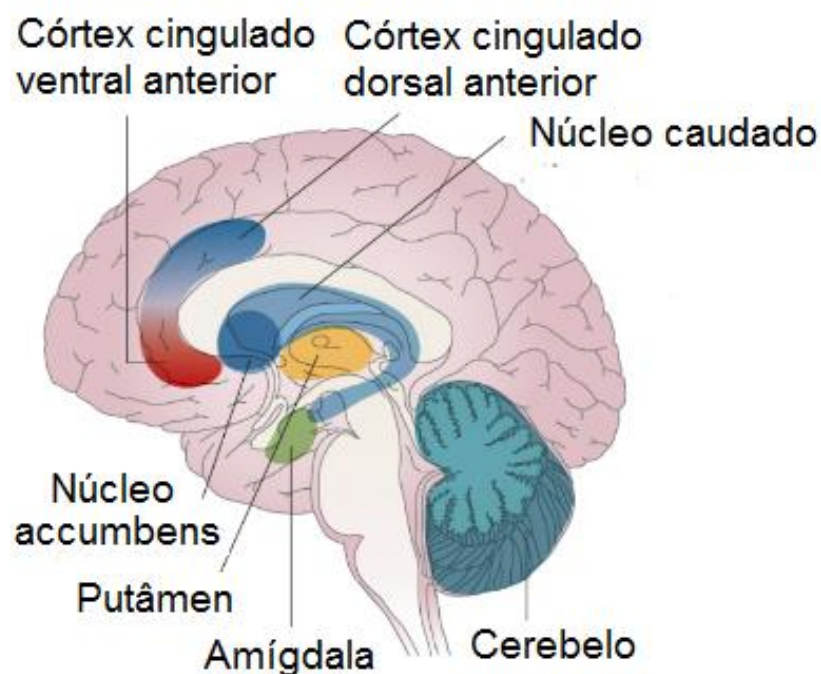


Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

Anormalidades estruturais e funcionais podem ser encontradas em exames de neuroimagem, nas estruturas sub-corticais do cérebro em indivíduos com TDAH. Algumas destas estruturas estão representadas na figura 3. O córtex cingulado anterior ventral e o córtex cingulado anterior dorsal são responsáveis pela detecção do conflito cognitivo e monitoramento dos erros. A amígdala fornece o elo entre o processamento cognitivo e emocional, baseado na experiência emocional, modulando a expressão de diversos comportamentos motivados. Quando estimulada provoca ao indivíduo sensações de ansiedade e medo, sendo um sítio neural crítico para manifestações comportamentais relacionadas ao medo

condicionado. Entre o cerebelo, áreas corticais, tálamo e tronco encefálico há conexões relacionadas à função motora, coordenação do movimento e aprendizado motor. Indivíduos com TDAH possuem comprometimento do raciocínio, como distúrbios da linguagem e cronometria do pensamento. Junto aos gânglios da base, o núcleo *accumbens*, núcleo caudado e putâmen formam o circuito fronto-estriatal, responsável pelo controle inibitório, circuitos de recompensa e aversão à resposta tardia (LISBOA, 2018; DAMIANI, 2016; FARAONE, 2015).

Figura 3: Representação das estruturas sub-corticais que compõem o circuito fronto-estriatal.

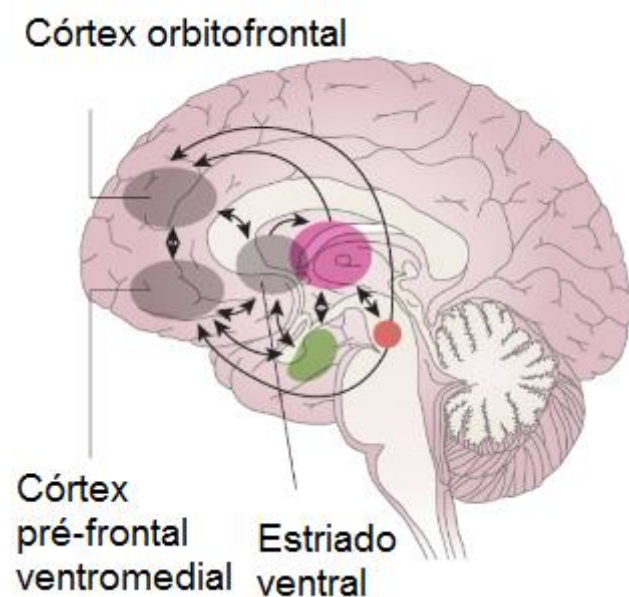


Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

O circuito de recompensa (figura 4) é caracterizado pela sensação de prazer e bem-estar provocados por estímulos externos, como por exemplo, frequentar um ambiente agradável, escutar uma boa música, atividade sexual, drogas, entre outros. Além do circuito fronto-estriatal, o CPF ventromedial, córtex frontal orbital, corpo estriado ventral, tálamo, amígdala e os corpos celulares presentes na substância negra também estão relacionados com a antecipação e ao recebimento da recompensa, interagindo de maneira complexa. A aversão à resposta tardia faz com que o indivíduo com TDAH escape ou evite situações em

que existe atraso na recompensa, além de optar por recompensas menores e imediatas. A aversão pode se manifestar pelo aumento na atividade, atenção e frustração em momentos em que é necessário esperar, sendo respostas comportamentais e neurais consideradas anormais em indivíduos com TDAH, manifestadas em excesso (WAGNER, 2016; AIRES, 2018; FARAONE, 2015)

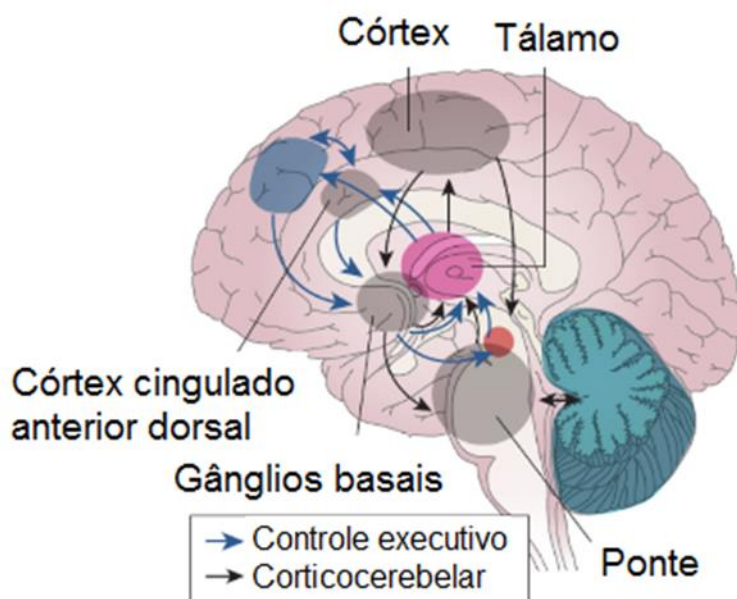
Figura 4: Áreas cerebrais relacionadas ao circuito de recompensa



Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

Redes de controle executivo são áreas afetadas no cérebro do indivíduo com TDAH. As funções executivas (FE) são caracterizadas por uma série de habilidades cognitivas envolvidas no planejamento, comportamento direcionado a objetivos, iniciação, memória operacional, adaptação flexível ao contexto, atenção, memória, seletividade de estímulos, capacidade de abstração, controle mental e autocontrole. O controle executivo (CE) consiste em um sistema responsável por uma série de processos implicados na realização das FE, que envolve redes cortico-cerebelares representadas na figura 5. Em indivíduos com TDAH, essas redes estão sub-ativas e têm menor conectividade funcional interna, comparando com indivíduos sem o transtorno (HAMDAN, 2005; FARAONE, 2015)

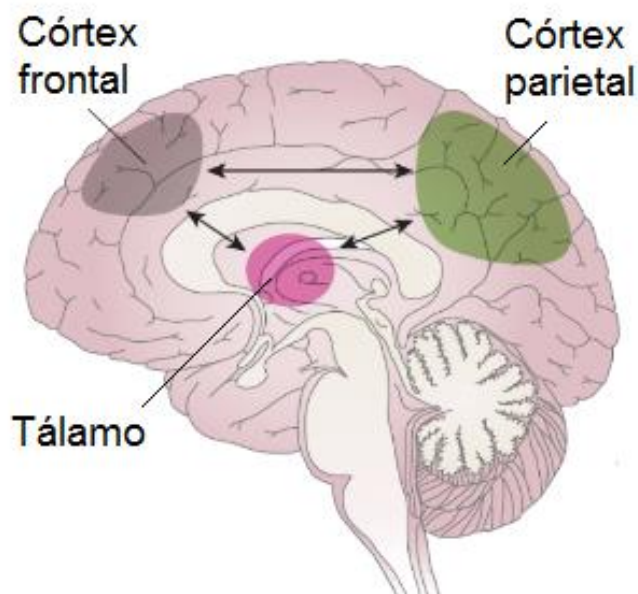
Figura 5: Regiões responsáveis pelo controle executivo



Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

As estruturas representadas na figura 6 representam uma rede neural constituída pelo Tálamo, Córtex frontal e Córtex parietal que está relacionada com a orientação, ou seja, a gestão dos sinais automáticos, assim como a utilização voluntária da atenção para a visão espacial. Isso quer dizer que para que o indivíduo lide com situações dinâmicas e ambíguas e que envolvam relacionamento social é necessário foco no objetivo principal, dosando a emoção, impulsividade e racionalidade. O estado de alerta está atribuído especialmente ao córtex frontal e córtex parietal direito, onde se mantém ativado mesmo na ausência de um estímulo. Indivíduos com TDAH possuem o rendimento cognitivo reduzido, devido ao seu comportamento, fazendo com que este estado diminua com o passar do tempo. O tálamo tem papel importante na atenção executiva, junto com outras áreas como o córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal dorso lateral e gânglios da base. (ARANGO FLOREZ, 2019)

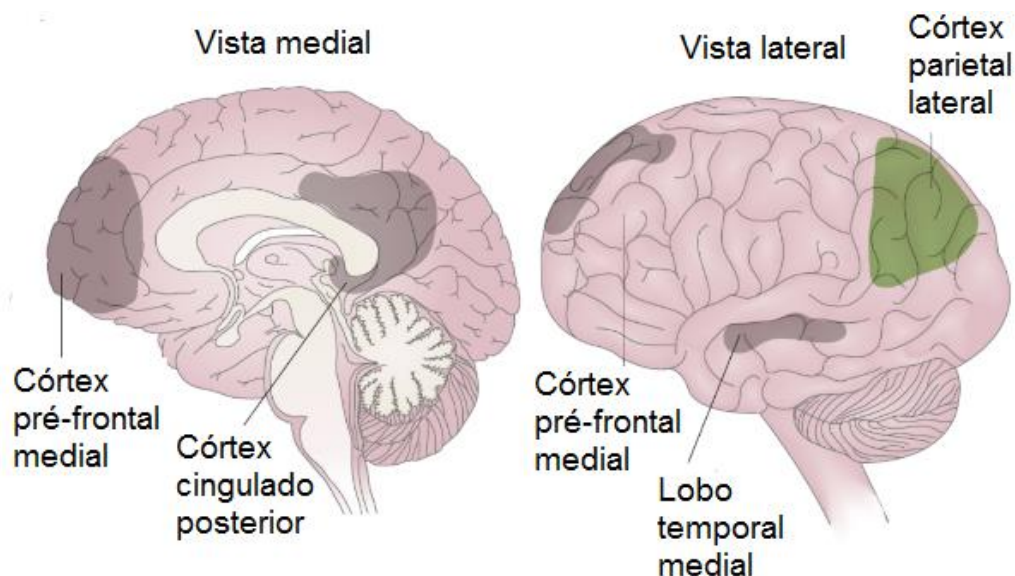
Figura 6: Representação da rede neural formada principalmente pelo Córtex frontal, Córtex parietal e Tálamo.



Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

A rede de modo padrão (*default mode network*-DMN) consiste em regiões cerebrais responsáveis pela atividade mental introspectiva e espontânea, sem que haja atenção ao meio externo, ou seja, a DMN está mais ativa em períodos em que o indivíduo não está focado no ambiente externo, pensando no futuro, relembrando o passado ou “sonhando acordado”. Conhecida como “piloto automático” do cérebro, a DMN está representada na figura 7, formada pelo córtex pré-frontal medial e córtex cingulado posterior (vista medial) e córtex parietal lateral, córtex pré-frontal medial e lobo temporal medial (vista lateral). Outras regiões no cérebro apresentam atividades contrárias a DMN, sendo ativado durante tarefas estimuladoras externas, como o córtex do cíngulo anterior, córtex pré-frontal dorsolateral, pré-frontal inferior, orbitofrontal, núcleos da base, tálamo e córtex parietal (PAMPLONA, 2014; PICON 2014).

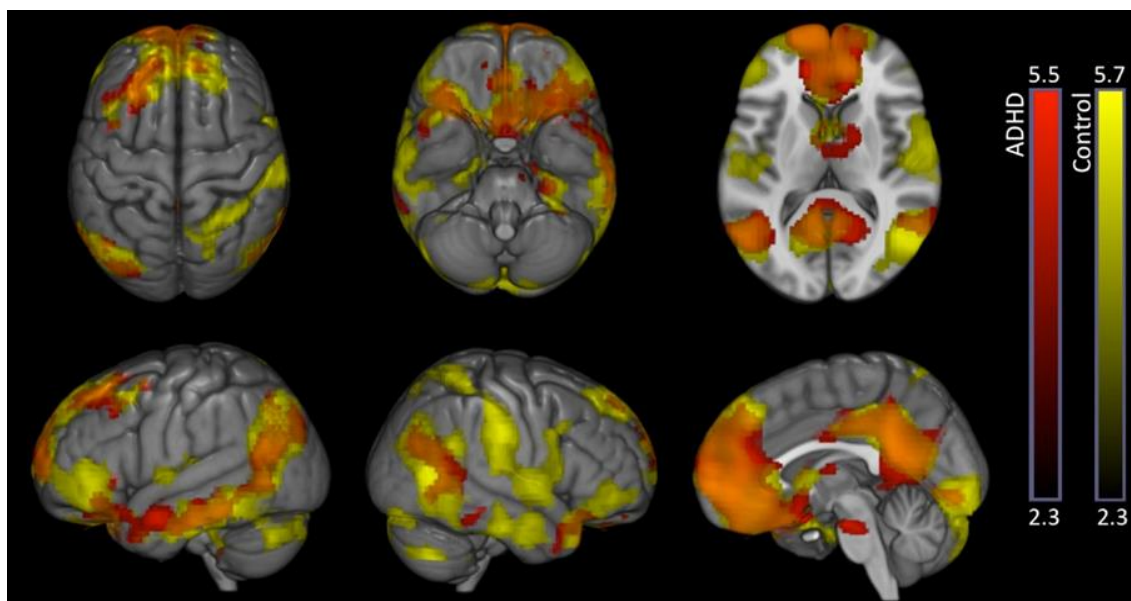
Figura 7: Áreas relacionadas à rede de modo padrão (*default mode network-DMN*).



Fonte: Adaptado de FARAONE, 2015

Indivíduos com TDAH possuem a DMN em hiperatividade persistindo ou emergindo durante a execução de uma tarefa, prejudicando o desempenho da mesma. Estas hiperativações levam a um mecanismo compensatório, resultando em uma competição entre as áreas de cognição e de rede de modo padrão para o processamento de recursos, sugerindo que a maturação incorreta ou incompleta dessas redes contribui para a patofisiologia do TDAH. Um exemplo é mostrado na figura 8, onde indivíduos controles e com TDAH foram estimulados com tarefas de avaliação de letras e localização, resultando em ativações sobrepostas entre TDAH (vermelho) e controle (amarelo), onde durante o exercício, houve ativações em regiões da rede somatomotora no grupo controle, enquanto no grupo TDAH houve ativações únicas adicionais em estruturas subcorticais na rede de modo padrão (PICON, 2014; HALE 2014).

Figura 8: Estudo comparativo entre grupo controle e grupo TDAH em ressonância magnética funcional, durante execução de tarefas relacionado a localização e letras.

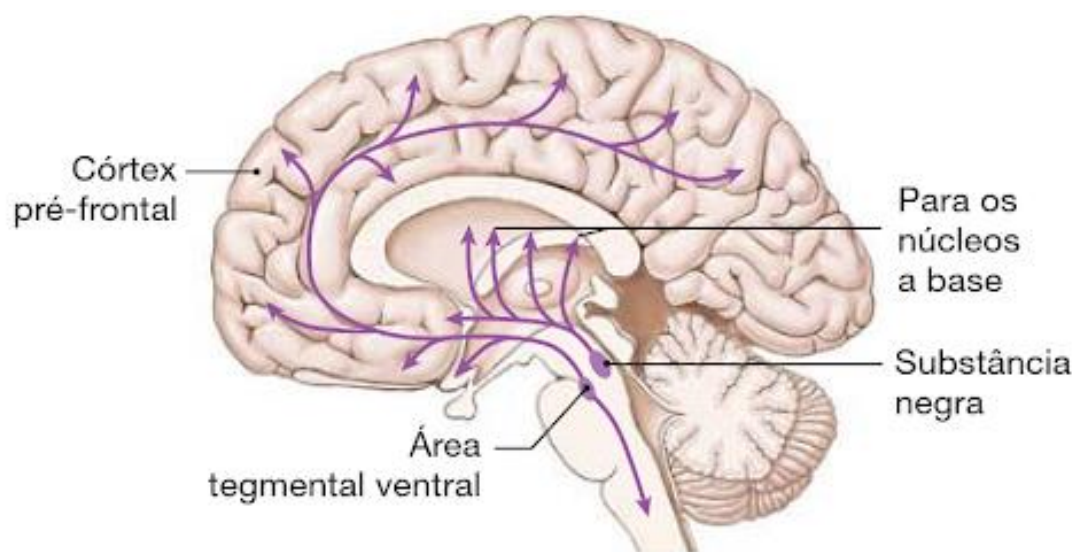


Fonte: HALE, 2014

4.3.2 Neurotransmissão

Os neurotransmissores têm importante papel nos estudos do TDAH, principalmente a noradrenalina e a dopamina. A dopamina (DA) é considerada um importante neurotransmissor relacionado com a motivação, recompensa, comportamento, emoção, cognição e ação. Trata-se de uma catecolamina que se liga principalmente a cinco receptores (D1, D2, D3, D4 e D5), sendo estes membros da família de proteínas receptoras acopladas à proteína G, dispostos em diversas regiões do cérebro (Figura 9), principalmente em áreas como área tegmentar ventral, córtex pré-frontal, núcleos da base e substância negra, responsáveis pelo controle motor e centros de recompensa, associados a comportamentos. Indivíduos com TDAH possuem a concentração de dopamina reduzida, principalmente no córtex frontal e sistema límbico, fazendo com que a atenção, foco e impulsividade sejam alterados, além de falta no controle emocional e motivacional, consequentemente comorbidades como ansiedade e depressão (GAXIOLA, 2015).

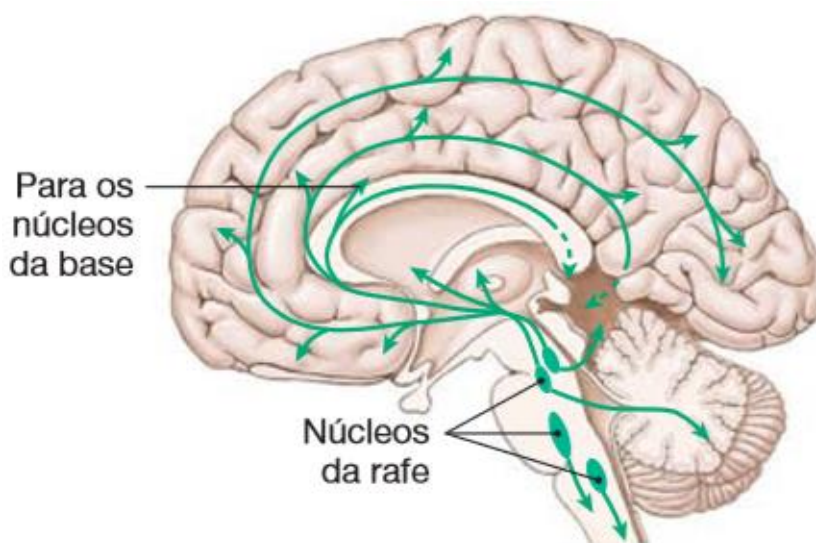
Figura 9: Sistema dopaminérgico.



Fonte: SILVERTHORN, 2017

A serotonina (5-HT) é uma monoamina neurotransmissora sintetizada por neurônios originados nos núcleos da rafe, localizados na linha média do tronco encefálico. Os neurônios originados nos núcleos superiores projetam-se para a maior parte do encéfalo, desempenhando diversas funções como ciclo-vigília, comportamentos emocionais e humor, comportamento agressivo e depressão. O sistema serotoninérgico (figura 10) funciona a partir do transporte da serotonina, realizado pelos seus transportadores (5-HTT ou SERT) e sua ligação à seus receptores, divididos em sete classes (5-HT1 – 5-HT7), estes ligados em sua maioria à proteínas G. Indivíduos com TDAH possuem níveis de 5-HT relativamente baixos, implicando em uma regulação de impulsividade prejudicada, comportamento agressivo e desinibição. Isso acontece devido a importante função entre a DA e a 5-HT na modulação da atenção e do controle da resposta no córtex frontal. Neurônios 5-HT enviam projeções para corpos celulares da DA localizados na região média do cérebro, incluindo substância negra e área tegmental ventral. Esta comunicação entre os neurotransmissores permite uma regulação funcional tanto no disparo neuronal, como na liberação da DA. Níveis de 5-HT abaixo do esperado fazem com que o controle regulatório sobre o sistema DA fique comprometido, afetando o comportamento do indivíduo (SILVERTHORN, 2017; GUIMARÃES, 2006).

Figura 10: Sistema serotoninérgico

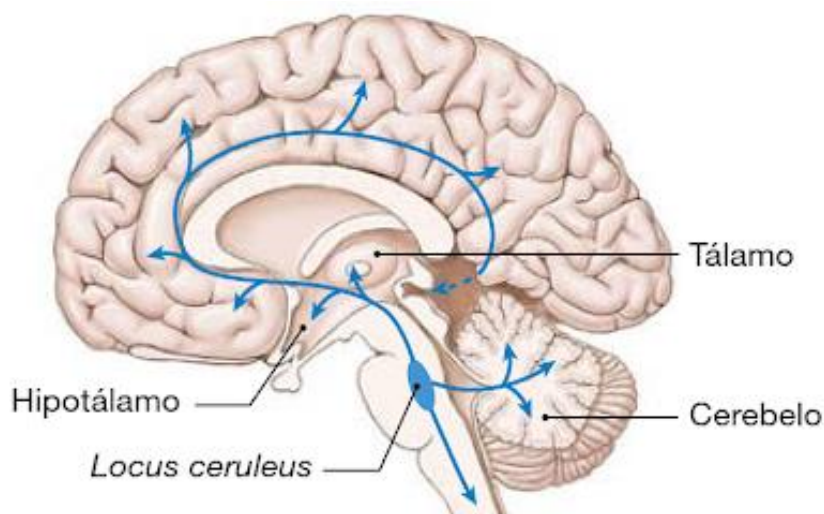


Fonte: SILVERTHORN, 2017

O sistema noradrenérgico é fundamental para funções cognitivas, atenção, estado de alerta, aprendizado, memória, ansiedade e humor. A noradrenalina (NA) é uma catecolamina sintetizada nas terminações nervosas dos neurônios noradrenérgicos, dispostos principalmente na região do hipotálamo, tálamo, *locus ceruleus* e cerebelo (Figura 11). Possui afinidade por receptores adrenérgicos metabotrópicos, divididos em receptores alfa (α), subdivididos em α^1 e α^2 e beta (β), subdividido em β^1 , β^2 e β^3 . Os receptores α^1 são ligados a proteínas Gq que ao serem ativados pela NA exercem função excitatória, em quanto em receptores α^2 , ligados a proteína Gi, possuem função inibitória. Os receptores β são ligados a proteína Gs, tendo função excitatória (MEDICI, 2016).

A liberação de NA desempenha uma extensa neuromodulação entre as regiões do sistema nervoso central. Indivíduos com TDAH possuem uma desregulação na neurotransmissão da NA, fazendo com que haja uma disfunção cognitiva e excitatória, associada ao processamento da informação. Coloca-se em foco o *locus ceruleus*, onde há um conjunto completo de ativação e condução eletrofisiológica para o prosencéfalo, ligado a coleta de informações sensoriais, essenciais para ativação das regiões subcorticais responsáveis pela memória de aprendizado, processamento sensorial, atenção, orientação e motricidade (MEDICI, 2016).

Figura 11: Sistema noradrenérgico



Fonte: SILVERTHORN, 2017

O aminoácido glutamato é um importante neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, envolvido em várias funções cerebrais como aprendizado/memória, desenvolvimento e envelhecimento cerebral. Ativa receptores ionotrópicos (iGluR), que são classificados de acordo com o agonista, sendo eles o NMDA, AMPA e KA e os receptores metabotrópicos mGluR. Indivíduos com TDAH possui uma diminuição da sinalização glutamatérgica em vias fronto-estriatais, devido à disfunção dos receptores envolvidos, fazendo com que os níveis de glutamato aumentem como mecanismo compensatório. O aumento de glutamato em longo prazo possui efeitos tóxicos à célula neural, juntamente com os receptores super estimulados, aumentando assim o fluxo de cálcio, resultando em uma lesão e consequente disfunção celular. Consequentemente, os mecanismos de atenção e memória são alterados. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório que atua através da sua ligação a receptores específicos dispostos em neurônios pré e pós-sinápticos. É sintetizado através da descarboxilação do glutamato, através da enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD) e recaptado do meio extracelular para o intracelular pelo seu transportador GAT. O mesmo se liga a três principais receptores, o GABA-A e o GABA-C, que possuem atividade ionotrópica e o GABA-B que é ligado à proteína G. Indivíduos com TDAH possuem uma redução significativa do GABA no córtex cerebral, principalmente o córtex pré-frontal e áreas dorsolaterais. Como a neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica

trabalham em sintonia, a inibição do glutamato e a excitação do GABA possuem importante papel no tratamento do TDAH, sendo investigado por muitos cientistas. O balanço entre os dois neurotransmissores ocorre por transferência de informações, através de circuitos neuronais interligados, por isso alterações em um sistema, altera o outro (PURKAYASTHA, 2015).

4.4 Etiologia

4.4.1 Fatores genéticos

Deficiências nos sistemas de neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos estão relacionadas com os principais sintomas do TDAH, onde o sistema dopaminérgico é considerado o foco principal. O gene do transportador ativo da dopamina (DAT1 ou SLC6A3) é responsável pela transcrição da proteína transportadora, responsável pela recaptação da dopamina na sinapse. É considerado o principal regulador da neurotransmissão da dopamina e é expresso em todo o sistema nervoso central. O gene DAT1 possui repetições em série de números variáveis (do inglês – *variable number of tandem repeats* - VNTRs), que em sua composição há sequências curtas de nucleotídeos, repetidas várias vezes dentro do gene. Dependendo do indivíduo e do número de repetições, o gene se comporta de forma diferente. Polimorfismos nos alelos VNTRs no gene DAT1 foram identificados em indivíduos com TDAH, associado a uma disfunção no sistema dopaminérgico, resultando em uma série de sintomas presentes no transtorno. Além do DAT1, o gene DRD4 codifica o subtipo D4 do receptor de dopamina, responsável pela sinalização neuronal no sistema mesolímbico do cérebro, que pode ser ativado não só pela dopamina, mas também pela noradrenalina. Em indivíduos com TDAH foi demonstrado que os níveis de expressão do DRD4 são inferiores, devido a um alelo VNTR altamente polimórfico localizado no gene, fazendo com que haja uma disfunção no sistema mesolímbico, assim como atraso na maturação cortical cerebral. O gene DRD5 codifica o subtipo D5 do receptor de dopamina, expresso em sua maioria na região do hipocampo, responsável pela força sináptica na formação da memória hipocampal. Repetições nucleotídicas polimórficas no gene DRD5 estão associadas ao TDAH (GENETICS HOME REFERENCE, 2019; FARAONE, 2014).

O gene do receptor de serotonina 2A (HTR2A) está relacionado à codificação da proteína envolvida na mobilização intracelular do cálcio. No TDAH

há uma troca de aminoácidos, havendo uma substituição de uma histidina por uma tirosina na proteína receptora, resultando em menores amplitudes de mobilização do cálcio, alterando a função do receptor HTR2A, havendo consequentemente uma redução na habilidade em ativar a proteína G, perdendo a magnitude após a resposta. Além desta mutação, o gene responsável pela codificação do transportador de serotonina (SLC6A4) é considerado um importante gene relacionado ao TDAH, possuindo um polimorfismo caracterizado por uma inserção/deleção de 44 pares de base (pb) na região promotora, alvo de muitos estudos. Esta mutação está associada a redução da transcrição do gene, resultando em uma baixa expressão do transportador, fazendo com que a 5-HT não seja transportada, consequentemente o seu acúmulo que faz com que comportamentos impulsivos, além da depressão sejam evidenciados (GUIMARÃES, 2006).

O transportador de norepinefrina (NET) é uma proteína responsável pela recaptação da norepinefrina e dopamina extracelular, onde o neurotransmissor liberado na fenda sináptica retorna para o neurônio pré-sináptico, regulando a homeostase. O gene que codifica o NET é o SLC6A2, onde no TDAH é encontrado uma série de polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês – *Single nucleotide polymorphism* ou SNP) na região promotora, fazendo com que haja uma disfunção no transportador. Medicamentos que bloqueiam a ação do NET favorece o aumento da quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica, sugerindo que em indivíduos com TDAH há uma escassez de neurotransmissores na fenda, devido à disfunção do transportador (SIGURDARDOTTIR, 2016).

A sinalização do glutamato tem forte associação com sintomas de hiperatividade e impulsividade em indivíduos com TDAH. Há um aumento do glutamato no córtex pré-frontal, devido a mecanismos genéticos alterados como, por exemplo, a variação no gene GRIN2B. O gene GRIN2B codifica a proteína GluN2B, encontrada em neurônios no cérebro, principalmente durante o desenvolvimento antes do nascimento. Esta proteína é considerada uma subunidade dos receptores NMDA, considerados importantes no desenvolvimento cerebral, na plasticidade sináptica, na aprendizagem e memória (NAAIJEN, 2017).

Genes que codificam elementos do sistema gabaérgico em indivíduos com TDAH ainda possuem uma investigação limitada. Alterações genéticas no sistema

ainda são inespecíficas no TDAH, porém são encontradas em diversas condições psiquiátricas, como autismo, TDAH, transtorno bipolar, dificuldade na aprendizagem, entre outros. Através de uma varredura genômica, o gene SLC6A1, responsável pela codificação do transportador GAT-1, apresenta sete SNP's associados ao TDAH, exibindo falha na neurotransmissão, resultando em hiperatividade, memória prejudicada e baixos níveis de atenção. Além disso, o gene GAD-1, responsável pela síntese da GAD, foi associado a níveis reduzidos de RNA mensageiro (mRNA) nas regiões do hipocampo e córtex pré-frontal, resultando na redução da espessura cortical, devido à uma SNP (BRUXEL, 2016).

Através do estudo de associação genômica ampla, também chamada de varredura genômica (do inglês *genome wide association study* ou GWAS) é possível identificar número de variação de cópias (CNVs) e SNP's. A formação do cérebro funcional ocorre em uma sequência de eventos originados de múltiplas zonas neurogênicas que se proliferam, dando origem a diferentes classes de neurônios, que estabelecem uma rede de conexões. No TDAH é observado comprometimento no neurodesenvolvimento gestacional e vida pós-natal precoce, apresentando múltiplas alterações anatômicas resultantes de mecanismos de desenvolvimento neural interrompidos, como redução no volume cortical e atraso de 2,5 a 5 anos no espessamento das áreas pré-frontais, além de hipoperfusão em diversas regiões de interesse. Os genes associados ao TDAH nas fases do neurodesenvolvimento estão representados no quadro 3 (DARK, 2018).

Quadro 3: Genes associados ao TDAH que desempenham papel no neurodesenvolvimento.

Gene	Tipo de estudo	Processo de neurodesenvolvimento
BDNF	Gene candidato	Sinaptogênese, Morte celular seletiva, Célula da Glia
DRD5	Gene candidato	Célula da Glia
GIT1	Gene candidato	Célula da Glia
5-HT1B	Gene candidato	Plasticidade sináptica
LPHN3 ADRL3	Gene candidato	Conectividade Sinaptogênese
NOS1	Gene candidato	Neurogênese, Plasticidade sináptica, Morte celular seletiva, Célula da glia
SLC6A3	Gene candidato	Atividade sináptica, Plasticidade sináptica
SLC6A4	Gene candidato	Neurogênese, Migração, Plasticidade sináptica, Morte celular seletiva
SNAP25	Gene candidato	Atividade sináptica, Morte celular seletiva

SLC9A9	Gene candidato / GWAS-SNP	Atividade sináptica
CDH13	GWAS-SNP	Neurogênese, Conectividade, Sinaptogênese
FOXP2	GWAS-SNP	Neurogênese, Migração, Sinaptogênese, Célula da Glia
MEF2C	GWAS-SNP	Neurogênese, Sinaptogênese
PCDH7	GWAS-SNP	Conectividade
PTPRF	GWAS-SNP	Sinaptogênese, Morte celular seletiva
SEMA6D	GWAS-SNP	Conectividade
SLC6A2	GWAS-SNP	Célula da Glia
SORCS3	GWAS-SNP	Plasticidade sináptica
ST3GAL3	GWAS-SNP	Sinaptogênese, Célula da Glia
CHRNA7	GWAS-CNV	Sinaptogênese, Célula da Glia
GRM1	GWAS-CNV	Neurogênese, Plasticidade sináptica, Morte celular seletiva
GRM5	GWAS-CNV	Neurogênese, Sinaptogênese, Morte celular seletiva
GRM7	GWAS-CNV	Neurogênese, Plasticidade sináptica, Morte celular seletiva
PARK2	GWAS-CNV	Neurogênese, Morte celular seletiva

Fonte: Adaptado de DARK, 2018.

O corpo humano funciona em completa homeostase, ou seja, o mesmo está em constante equilíbrio, de modo que todos os sistemas e conexões funcionem adequadamente, alcançando uma estabilidade. O ritmo circadiano é de extrema importância para manter a homeostase nas conexões cerebrais. Trata-se de um ciclo fisiológico de 24 horas, responsável pela regulação do metabolismo, temperatura corporal, secreção hormonal e padrões do sono, controlado por um sistema complexo de regulação, localizado no hipotálamo. Alterações neste ciclo podem levar à uma quebra no equilíbrio das sinapses e levar aos sintomas presentes no TDAH. O gene CLOCK está associado ao ritmo circadiano, além de ter uma importante função na regulação dopaminérgica e neurocognitiva. Oito SNP's no locus CLOCK, importantes no desempenho do TDAH, correspondem a um grupo de alelos que podem ser herdados. A sobreposição neuroanatômica e funcional entre o cérebro e regiões envolvidas na atenção, excitação e regulação do sono refletem um atraso no ciclo vigília, além de sonolência diurna, sono acumulado e noites mal dormidas, resultando em uma atenção prejudicada e falha na função executiva (CARPENA, 2019).

4.4.2 Fatores pré-natais/pós-natais

A fisiopatologia do TDAH está envolvida com outros fatores além da etiologia genética. A formação do sistema nervoso central e sua maturação ocorrem desde a vida intrauterina até a adolescência. Os neurotransmissores no período pré-natal possuem efeito trófico, onde fatores nutricionais no período gestacional são importantes para a formação dos mesmos, como por exemplo, a ingestão de ácido fólico, ferro e ômega-3. Já os receptores são sintetizados e maturados no período pós-natal, dependendo da idade e das mudanças fisiológicas. A maturação da inervação da norepinefrina e dopamina se completa na idade adulta, enquanto da serotonina está completa em torno dos 5 a 6 anos de idade. Dito isto, mudanças do meio ambiente, fatores psicológicos, estresse bioquímico, uso de medicamentos e certas substâncias, tanto na gravidez, quanto no período pós-natal pode prejudicar a plasticidade neuronal, ou seja, a capacidade do sistema nervoso moldar-se e se adaptar-se estruturalmente e funcionalmente ao longo do seu desenvolvimento (SOUZA, 2015).

O estresse pré-natal contribui para a susceptibilidade do TDAH, aumentando a taxa de abortos espontâneos, malformações fetais e parto prematuro, levando ao nascimento de crianças que futuramente possuem dificuldade no funcionamento intelectual e linguístico, além de problemas de externalização. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) tem papel fundamental na mediação dos efeitos do estresse materno sobre o feto. O estresse materno decorrente de uma situação física ou psicológica faz com que haja a ativação do eixo HPA, resultando em uma maior liberação de cortisol circulante. Este cortisol em altas concentrações não é degradado pela placenta adequadamente, fazendo com que o mesmo tenha influência no eixo HPA fetal, conseqüentemente no desenvolvimento e programação cerebral. Além disso, o estresse materno pode levar a uma vasoconstrição da artéria uterina, levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo, resultando em uma hipóxia fetal, predispondo o feto à problemas no desenvolvimento neuronal. Indivíduos com TDAH possui uma vulnerabilidade genética associada a um estresse ambiental, produzindo uma sintomatologia mais grave (GRIZENKO, 2012).

O nascimento prematuro aumenta o risco de sintomas do TDAH, prevalecendo sintomas de desatenção. Por volta da 35ª semana de gravidez, o

cérebro se encontra em crítico desenvolvimento, sugerindo que crianças prematuras estão em maior risco para complicações pós-natais, devido à exposição a fatores que podem promover a morte neuronal no cérebro, como por exemplo, inflamações e infecções. Essa morte neuronal implicaria em perdas volumétricas em regiões específicas responsáveis pela cognição do indivíduo, além de anomalias associadas a problemas de atenção, disfunção executiva e comprometimento cognitivo (ASK, 2018).

O tabagismo materno durante a gravidez pode prejudicar o feto por vias biológicas e não hereditárias. Os componentes presentes no cigarro como a nicotina e outros produtos do tabaco, pode causar danos e distúrbios funcionais na placenta, ocasionando em uma hipóxia fetal crônica, resultando em um retardo no crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer. Efeitos deletérios na migração, diferenciação dos neurônios e neurotransmissão podem ocorrer pela exposição ao tabaco, afetando diretamente o neurodesenvolvimento, associado aos polimorfismos dos genótipos DAT e DRD4 (GALÉRA, 2011).

4.4.3 Outros fatores de risco

A saúde mental e o estilo de vida social estão relacionados aos sintomas do TDAH. Ameaças físicas ou psicológicas como agressão verbal e violência física, além de problemas de conduta na infância, como maus-tratos e vitimização são frequentes comorbidades observadas no TDAH. Traços emocionais influenciam no processamento da informação, e a desregulação emocional pode alterar os circuitos cerebrais. O controle executivo cognitivo e a estabilidade emocional estão mecanicamente relacionados nas redes estriatais, dopaminérgicas e do córtex pré-frontal. Processos cerebrais “emocionais” e “não emocionais” trabalham em conjunto, uma vez que a cognição envolve os dois mecanismos, por exemplo, na atenção, memória de trabalho e controle executivo, sendo que o “emocional” é mais voluntário, enquanto o “não emocional” é mais automático e instintivo. Indivíduos com TDAH possuem uma desregulação entre os dois mecanismos mencionados, inversamente relacionados ao volume cerebral e aos padrões de ativação nas redes regulatórias pré-frontais (PETROVIC, 2016).

Infecções bacterianas, fúngicas ou virais no sistema nervoso central podem acarretar em uma resposta inflamatória sistêmica, resultando em diversos riscos para o indivíduo, principalmente se o mesmo estiver em idade de desenvolvimento

cerebral. Infecções podem aumentar o risco de paralisia cerebral e comprometimento na sua formação, levando a um atraso cognitivo, problemas de aprendizagem e falta de autocontrole. Anormalidades na substância branca cerebral foram associadas à infecção devido à invasão direta por microrganismos, lesão induzida por glutamato, lesão mediada por radicais livres, citocinas e imaturidade no desenvolvimento de enzimas antioxidantes. Destaca-se principalmente a presença de citocinas pró-inflamatórias que levam a estimulação da morte celular precoce, prejudicando a mielinização e aumentando o risco de lesão na substância branca (RAND, 2016).

A deficiência do ácido graxo ômega-3 está relacionada com a labilidade emocional como baixa tolerância à frustração, irritabilidade e variação de humor, assim como o déficit cognitivo. A deficiência do ômega-3 na vida pré-natal e na infância pode prejudicar a migração neuronal, a conectividade, a morte celular programada (apoptose) e a ramificação neuronal, levando a perturbação das redes neuronais, consequentemente das regiões que regulam o comportamento. Além disso, a deficiência do ômega-3 pode resultar em níveis alterados de serotonina, dopamina e glutamato (COOPER, 2016).

O ferro é um elemento químico importante no metabolismo celular, atuando como co-fator da tirosina hidroxilase, importante enzima envolvida na síntese de neurotransmissores. Sua deficiência resulta em uma alteração significativa na concentração de neurotransmissores como a dopamina, serotonina e norepinefrina em regiões cerebrais como o *locus ceruleus* e gânglios da base. A expressão de transportadores de diferentes neurotransmissores também é prejudicada. A deficiência de ferro está associada não apenas ao TDAH como em diversas disfunções do sistema nervoso central (ISLAM, 2018).

Ao longo do desenvolvimento do indivíduo, diversos estímulos são apresentados, onde ocorre a plasticidade neuronal, fazendo com que o cérebro desenvolva novas conexões sinápticas entre os neurônios, através das experiências vividas. A falta de contato com a natureza pode afetar a saúde física e mental, aumentando níveis de estresse, enquanto o contato com o ambiente natural pode melhorar os processos cognitivos, reduzindo os sintomas de déficit de atenção e estimulando a criatividade. Vivemos em uma sociedade urbanizada, aonde cada vez mais o contato com a natureza vai se esvaindo, onde o estresse

pode estar relacionado a alguns dos problemas manifestados por crianças diagnosticadas com TDAH (ACEBES-DE PABLO, 2019).

4.5 Diagnóstico

O diagnóstico mais utilizado atualmente é a avaliação neuropsicológica baseado na padronização dos sintomas mencionados na DSM-V, utilizadas como rastreio, avaliação da gravidade e frequência de sintomas. Além disso, o rendimento escolar, habilidades relacionadas à memória, organização, comportamento, vida amorosa e familiar também são avaliados por psiquiatras e neurologistas. Por ser um diagnóstico clínico, muitas vezes o TDAH é tratado erroneamente por falta de evidências e conhecimento sobre o assunto (BÜTTOW, 2019).

O eletroencefalograma (EEG) é capaz de captar a atividade das ondas cerebrais, através de eletrodos dispostos sobre a cabeça do indivíduo, em regiões específicas de interesse. O indivíduo é estimulado para que o padrão de ondas cerebrais se altere, fazendo com que o padrão de atividade cerebral seja exibido em tempo real. Os valores das ondas delta, theta, beta, alfa e gama podem se apresentar alterados em indivíduos com TDAH. Em indivíduos com TDAH a região frontal é considerada a que mais apresenta variações de ondas, sendo que as ondas delta e theta mostram níveis de atividade altos, sendo estas associadas ao sono e estado de devaneio, enquanto ondas beta, associadas ao foco e atividade intelectual, se apresentam com valores de atividade drasticamente reduzidos. As ondas alfa são associadas ao relaxamento e ondas gama, a atenção focada intensa. Ambas se apresentam reduzidas em indivíduos com TDAH (RAMAZAN, 2017; MALLOY-DINIZ, 2016).

Os fenômenos elétricos cerebrais podem ser espontâneos ou provocados por estímulos, também chamados de potenciais evocados. O Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência – P300 é um exame neurofisiológico, não invasivo que auxilia no diagnóstico de possíveis alterações nos processos que ocorrem no córtex cerebral, relacionados com a memória, atenção e cognição, envolvidas no processamento auditivo. O P300 reflete a funcionalidade do indivíduo através de estímulos auditivos raros, com diferentes características físicas. O potencial

cognitivo é definido através da resposta relacionada ao evento, ou seja, o tempo que o cérebro responde após a apresentação do estímulo, detectada por voltagem através de eletrodos dispostos no crânio do indivíduo. Para que este evento ocorra, o indivíduo depende de sua atenção, detecção, discriminação e do estado de alerta ao estímulo acústico. A latência da onda P300 é um indicador relacionado a velocidade do processamento cortical da avaliação dos estímulos, já a amplitude reflete os recursos destinados para processar o estímulo. É gerado por uma rede neural complexa, onde apresenta conexões entre tálamo e córtex parietal temporal e córtex pré-frontal, além do tálamo para o hipocampo e região límbica, áreas de interesse do TDAH. A amplitude e latência em indivíduos com TDAH se apresenta com anormalidades, onde é observada menor amplitude e maior latência, sugerindo uma rápida resposta ao estímulo, porém poucas regiões cerebrais envolvidas no processamento (CHU, 2018).

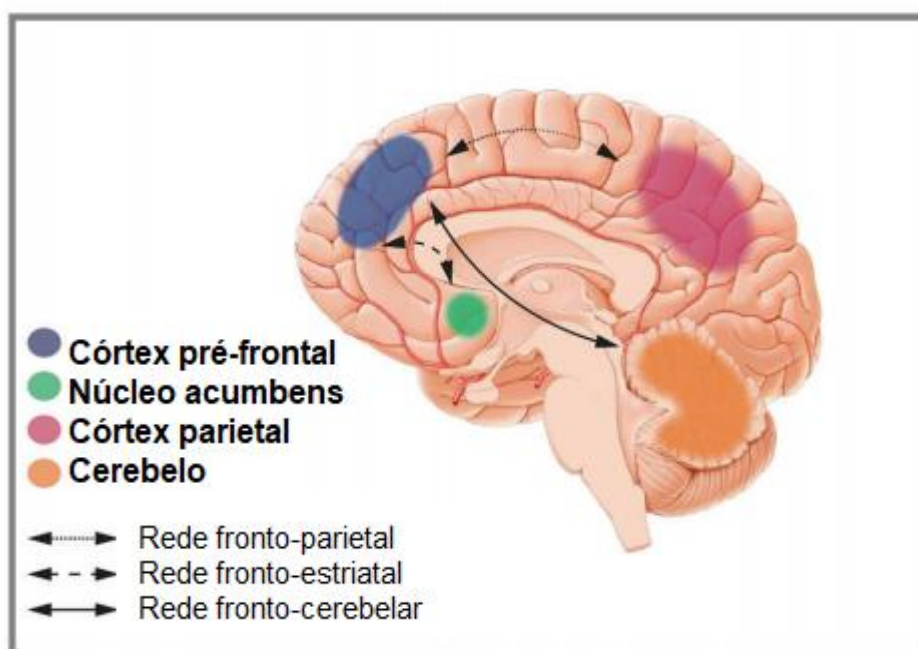
Exames de neuroimagem são considerados técnicas de grande importância para o diagnóstico do TDAH, devido ao estudo abrangente das regiões cerebrais, fornecendo informações fisiológicas e morfológicas e suas possíveis alterações, por exemplo, a ressonância magnética funcional (do inglês, *Functional Magnetic Resonance Imaging* - fMRI) que investiga a atividade funcional das regiões cerebrais, através das variações do fluxo sanguíneo em resposta à atividade neuronal. A ressonância magnética volumétrica é capaz de identificar alterações no volume cerebral, onde indivíduos com TDAH apresentam volume de massa cinzenta total reduzida, principalmente em áreas frontais, occipitais e parietais (PALOYELIS, 2007, PLISZKA, 2006).

As variações genéticas como numerosos polimorfismos associados ao TDAH podem ser identificadas por estudos genômicos através do uso de chips de genotipagem (*Microarrays*). Além de identificar alterações genéticas, a técnica pode indicar diferentes endofenótipos, ou seja, fenótipos que podem ser mensuráveis entre o transtorno e seu genótipo, como por exemplo, se os sintomas têm uma boa ou má evolução, com ou sem presença de comorbidades associadas, ajudando nos tratamentos preconizados para cada caso (LUGO, 2019).

4.6 Tratamento

Os medicamentos estimulantes cerebrais são bastante utilizados no tratamento do TDAH, devido a resposta do aumento da capacidade cognitiva e concentração. Estes medicamentos atuam principalmente em vias das catecolaminas. As regiões cerebrais e os circuitos onde os medicamentos estimulantes atuam estão representadas na figura 12 (CAYE, 2018).

Figura 12: Principais regiões e circuitos cerebrais onde os medicamentos estimulantes atuam.



Fonte: Adaptado de CAYE, 2018

O metilfenidato (Ritalina®) é o medicamento de primeira escolha, devido ao seu baixo custo e boa eficácia. A sua farmacodinâmica baseia-se na inibição da recaptação da dopamina e da noradrenalina se ligando a proteínas transportadoras (NET e DAT), fazendo com que a concentração destes neurotransmissores aumente na fenda sináptica, além de estimular a liberação, onde o mecanismo ainda não é muito bem elucidado. Como resultado, várias regiões do sistema nervoso central são estimuladas, principalmente em receptores alfa e beta adrenérgicos, com ação psicotrópica sobre processos mentais e emocionais, que dependendo do organismo, pode produzir efeitos

qualitativamente diversos. Os efeitos resultam em uma elevação do humor, aumento da iniciativa, autoconfiança, concentração e melhora na atividade motora. Trata-se de um medicamento controlado, devido a sua atuação em locais inespecíficos do sistema nervoso, podendo levar a efeitos colaterais como principalmente tremedeira, taquicardia e insônia, além de graves consequências no abuso da dosagem (HIRATA, 2017).

O cloridrato de metilfenidato (Concerta®) é uma formulação genérica autorizada do metilfenidato, porém tem a liberação prolongada no organismo, fazendo com que os efeitos durem por mais tempo. Uma dose única diária do Concerta equivale ao metilfenidato administrado três vezes ao dia, onde os efeitos do metilfenidato duram em torno de 4 horas, e o Concerta de 10 a 12 horas dependendo do metabolismo do indivíduo (FIFE, 2018).

Medicamentos da família das anfetaminas também são utilizados como tratamento, embora os mecanismos não sejam totalmente compreendidos. Um exemplo é o dimesilato de lisdexanfetamina (Venvanse®), que têm como alvo, proteínas responsáveis pela recaptação de monoaminas, como a DAT e a NET, inibindo a recaptação da DA e NA para os neurônios pré-sinápticos, aumentando os níveis das mesmas na fenda sináptica. Além disso, as anfetaminas impedem que os neurotransmissores sejam armazenados em vesículas no neurônio pré-sináptico, promovendo a liberação das catecolaminas no citosol, seguindo até a fenda sináptica (ADHD INSTITUTE, 2019).

Os medicamentos de segunda escolha são utilizados quando os de primeira escolha são contraindicados por algum motivo, seja por falta de resposta ou intolerância. Dentre eles, destacam-se a Atomexetina (ATX), Guanfacina (GFC) e a Clonidina (CLO). A ATX inibe a recaptação da norepinefrina pela inibição do transportador de norepinefrina 1 (NET1), consequentemente aumentando a neurotransmissão da NA. A GFC e CLO são consideradas agonistas dos receptores alfa-2, aumentando o tônus noradrenérgico no córtex pré-frontal. Outros medicamentos utilizados são a bupropiona, que participa da inibição da recaptação neuronal das catecolaminas e os antidepressivos tricíclicos, que atuam no bloqueio dos transportadores de serotonina/norepinefrina, aumentando a neurotransmissão. O modafinila induz uma mudança conformacional atípica no

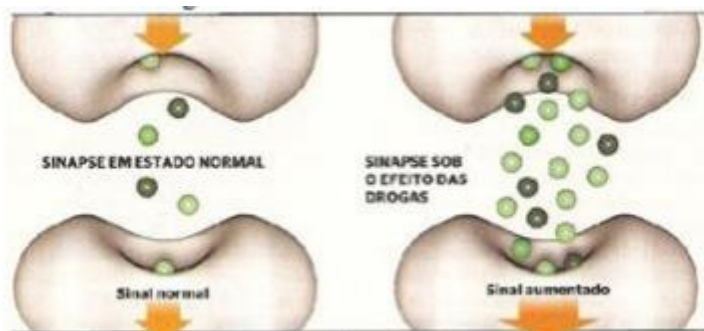
transportador de dopamina – DAT, potencializando a atividade dopaminérgica, promovendo o estado de vigília (CAYE, 2018).

Apesar de diferentes mecanismos de ação, todos os medicamentos mencionados aumentam a disponibilidade das catecolaminas, que por sua vez modulam a neurotransmissão de outros circuitos cerebrais, como o gabaérgico e o glutamatérgico, que participam do controle de funções executivas, resposta à recompensa e memória. O tratamento farmacológico promove efeitos imediatos sobre a neurotransmissão, sendo que cada medicamento apresenta um tempo mínimo para iniciar o efeito, duração do efeito e como o mesmo se comporta dentro de cada organismo. Hipóteses especulam que os medicamentos para o tratamento do TDAH podem promover alterações em longo prazo no cérebro, através da regulação dos genes e proteínas envolvidas no transtorno, normalizando as disfunções cerebrais presentes no transtorno. No entanto, a regulação positiva dos transportadores de monoaminas favorece a tolerância aos medicamentos, não promovendo o efeito desejado (CAYE, 2018).

Diretamente ou indiretamente, os medicamentos mencionados possuem uma ação psicoestimulante, ou seja, estimula o sistema nervoso através do aumento da liberação dos neurotransmissores ou prolongamento do tempo dos mesmos nas fendas sinápticas. Na figura 13, está representada a diferença da sinapse sem e com o efeito de drogas psicoestimulantes. Por um lado, o efeito é benéfico para indivíduos com TDAH, por outro, os medicamentos não atuam apenas nas áreas envolvidas pelo transtorno, e sim em todas as áreas do cérebro, resultando em uma quebra na homeostase. Isso faz com que diversos efeitos adversos ocorram, como por exemplo, aumento no ritmo cardíaco, insônia, diminuição no apetite, surtos psicóticos, alucinações, síndrome de abstinência, dependência química, distúrbios emocionais, ansiedade, tremores, perda de peso, inquietação, visão embaçada, tontura, palpitações, arritmias, retardo no crescimento, boca seca, função hepática anormal, cefaleia, leucopenia, anemia entre outros. Por estes e outros motivos, os medicamentos são controlados, podendo ser obtidos apenas por autorização médica. Apesar de apresentar uma série de efeitos adversos, muitas vezes os medicamentos são utilizados para outros fins, como por exemplo, para melhorar o desempenho acadêmico/profissional, mesmo sem a presença do transtorno, para perda de

peso, para efeitos energizantes, entre outros, desviando do propósito principal do medicamento (DA SILVA ANDRADE, 2018).

Figura 13: Representação da sinapse, sem e com efeito de medicamentos psicoestimulantes.



Fonte: Adaptado de DA SILVA ANDRADE, 2018

O uso de medicamentos para os indivíduos com TDAH são determinantes para a melhora do quadro clínico, uma vez que interage com fatores neuroquímicos. Porém, as comorbidades envolvidas no transtorno como baixa autoestima, problemas interpessoais, falta de interesse nas atividades escolares, desorganização e falta de planejamento são de extrema importância para a qualidade de vida do indivíduo e que pode ser melhorada através de uma base terapêutica cognitivo-comportamental. Esta se baseia em variadas técnicas que treinam a autoinstrução, resolução de problemas, planejamento e cronograma, auxiliando o indivíduo em suas tarefas do dia a dia, promovendo uma melhora em vários aspectos comportamentais (GONÇALVES, 2019).

Outros tratamentos são utilizados para o controle dos sintomas presentes no TDAH. O *neurofeedback* é utilizado para que o indivíduo seja treinado para melhorar o autocontrole sobre os padrões de atividade cerebral, monitorados simultaneamente pelo eletroencefalograma. O protocolo ocorre pela diminuição das ondas teta, que possuem baixa frequência, relacionadas à diminuição do estado de vigília e o aumento de ondas de alta frequência, relacionadas com a concentração e excitabilidade neuronal. O indivíduo é envolvido em um jogo de computador que modula o desempenho e recompensa de acordo com mudanças específicas no padrão do EEG (CAYE, 2018).

4.7 Perspectivas futuras

O TDAH é um transtorno de difícil diagnóstico, uma vez que possui uma etiologia incerta com possíveis comorbidades associadas. Na atualidade, o TDAH tem se tornado um modismo, comodismo, culpa da criança ou adulto por sua dificuldade de aprendizagem ou inadequação de comportamento, sendo que o indivíduo é fruto do meio social do qual faz parte e está em processo de formação. Analisando o percurso de transformação, englobando aspectos biológicos, culturais e sociais, é possível dissociar o indivíduo do social e o biológico do cultural. Dito isto, muitas pessoas são diagnosticadas erroneamente pelo seu comportamento e são tratadas com medicamentos, sendo que as mesmas poderiam adquirir novas habilidades, desenvolver características e mecanismos psíquicos, melhorando os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade. A banalização do assunto faz com que pessoas que realmente necessitam do tratamento não sejam diagnosticadas. Como perspectiva teórica, uma compreensão e questionamentos no meio social e transformador evitará que o tratamento seja utilizado de uma maneira imprópria e os indivíduos sejam culpabilizados por problemas sociais e pedagógicos, levando a outras comorbidades como depressão, frustração e ansiedade, resultando a uma péssima perspectiva futura (AVELAR, 2019).

Devido aos efeitos adversos provocados pelos medicamentos usados no tratamento do TDAH, indivíduos com o transtorno, seus familiares e profissionais estão preconizando formas de tratamentos alternativas. Como a plasticidade neural ocorre principalmente durante o desenvolvimento do indivíduo, a exposição ao meio ambiente é preconizada a fim de diminuir o estresse imposto no ambiente urbano, além disso, uma dieta adaptada, mudanças no estilo de vida, exercício físico, meditação, entre outros hábitos contribuem para novas conexões sinápticas melhorando os sintomas associados ao TDAH e prevenindo outras comorbidades (ACEBES-DE PABLO, 2019).

Os genes candidatos coletivamente que se associam ao TDAH não possuem uma exclusividade, apesar de se associar às características complexas presentes no transtorno. As técnicas atuais genômicas não são capazes de determinar variantes genéticas raras, não cobrem todas as possíveis fontes de variação no genoma, não possui uma compreensão completa de como os genes

interagem entre si e nem como os riscos ambientais interagem na formação do fenótipo. Além disso, algumas variações genéticas afetam o fenótipo apenas quando são herdadas do progenitor. O foco para o futuro seria o sequenciamento genômico completo capaz de encontrar variantes comuns e raras no TDAH, por um custo relativamente razoável, fazendo com que grande número de amostras seja suficiente para a formação de um padrão presente na grande maioria dos indivíduos com o transtorno, facilitando a compreensão e entendimento dos profissionais da área médica, levando a um tratamento mais certo (SCHACHAR, 2014).

Grande número de amostras é essencial para pesquisas genéticas e são extremamente úteis para possíveis estudos. O consórcio da genética de crescimento precoce (do inglês, *Early Growth Genetics* – EGG), por exemplo, que identifica alterações genômicas que causam impacto nas características relacionadas ao crescimento, desde a vida fetal até a adolescência. Já o consórcio da genética prematura e epidemiológica do curso de vida (do inglês, *Early Genetics and Lifecourse Epidemiology* – EAGLE), investiga as bases genéticas da ampla gama de fenótipos adicionados durante o desenvolvimento. Ambos dos consórcios surgiram em 2009, a partir da Rede Europeia para a Epidemiologia Genética e Genômica (do inglês, *European Network for Genetic And Genomic Epidemiology* – ENGAGE), financiada pela União Europeia (MIDDELDORP, 2019).

Tanto a EGG quanto a EAGLE combina múltiplos estudos baseados na técnica de GWAS e possuem quatro principais objetivos: (I) caracterizar o contexto genético associado às características do transtorno ao longo da vida, (II) definir a relação entre as exposições precoces e fenótipos durante a vida e as principais fontes de mortalidade e morbidade na vida adulta, (III) estabelecer métodos estatísticos eficientes para analisar fenótipos complexos presentes em estudos longitudinais, e (IV) fornecer treinamento a novos pesquisadores para desenvolvimento no campo da epidemiologia genética. Ambos dos consórcios colaboram para estudos longitudinais, que estão atualmente presentes no processo de obtenção de dados genotípicos relacionados ao TDAH (MIDDELDORP, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TDAH é um transtorno neurobiológico que leva a uma quebra na homeostase química cerebral, resultando em sintomas principalmente associados à desatenção e hiperatividade. Dito isto, o indivíduo com TDAH apresenta maior dificuldade para manter uma linha de raciocínio, seja em uma comunicação interpessoal, ou em um ambiente acadêmico e/ou profissional, levando a uma queda na qualidade de vida e no sucesso pessoal, desde a infância até a vida adulta.

A etiologia do TDAH é considerada predominantemente de origem genética. Há diversos tratamentos que podem ajudar na redução dos sintomas, fazendo com que o indivíduo alcance os seus objetivos pessoais com menos dificuldades. Porém, os sintomas são muitas vezes banalizados e associados a outras comorbidades.

A banalização do transtorno faz com que menos pessoas com TDAH sejam tratadas e mais pessoas sem o transtorno utilizem o tratamento para outros fins. Além disso, o diagnóstico em sua maioria é realizado através de consultas médicas sem exames associados, podendo o TDAH ser confundido com outras enfermidades, até mesmo com personalidade e idade do indivíduo, o que dificulta um diagnóstico preciso e a proliferação do conhecimento sobre o transtorno, sendo difícil para pais, familiares, amigos e professores identificar a principal causa dos problemas apresentados pelos portadores.

Com o passar das décadas, a tecnologia avança cada vez mais, o que facilita a vida cotidiana, não sendo necessário grandes esforços mentais para se obter uma informação ou uma resposta para uma pergunta. Atualmente tudo é muito rápido e imediato, além de fácil. Isto faz com que o indivíduo naturalmente não se esforce mentalmente, afetando diretamente na plasticidade neural, com ausência de formação de novas conexões sinápticas, principalmente na infância, resultando, por exemplo, em ansiedade, depressão e TDAH.

REFERÊNCIAS

ACEBES-DE PABLO, Alberto; GIRALDEZ-HAYES, Andrea. ***El papel de la Musicoterapia y las terapias alternativas en el tratamiento del TDAH: un estudio exploratorio***. Medicina naturista, v. 13, n. 1, p. 15, 2019.

ADHD INSTITUTE, *An education platform developed and funded by Shire. Presentations of ADHD*. 2017. Disponível em: <https://adhd-institute.com/burden-of-adhd/epidemiology/presentations-of-adhd/>. Acesso em 1 abril. 2019.

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1335p. 2018.

ALEXANDER, L.; FARRELLY, N. ***Attending to adult ADHD: a review of the neurobiology behind adult ADHD***. Irish journal of psychological medicine, v. 35, n. 3, p. 237-244, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5.ed. Porto Alegre: ARTMED. 992 p. 2014.

ARANGO FLOREZ, Diego Alejandro. **Estudio piloto sobre cómo se benefician los procesos atencionales de un niño con TDAH de predominancia inatenta de 7 años de edad de la Institución Educativa Clodomiro Ramírez, con la implementación de un programa de mindfulness de 12 sesiones articulado con un proceso de terapia cognitiva conductual**. 2019. 74 f. Doutorado. (Doutorado em Psicologia). Facultad de Ciencias Sociales Y Humanas. Medellín-Colombia. 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO-ABDA. **Quadro clínico**. 2017. Disponível em: <https://tdah.org.br/quadro-clínico/>. Acesso em 12 fev. 2019.

ASK, Helga et al. ***Association of gestational age at birth with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children***. JAMA pediatrics, v. 172, n. 8, p. 749-756, 2018.

AVELAR, Danielle Martins; DE OLIVEIRA, Flávio Augusto Ferreira. **O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) VISTO SOB A PERSPECTIVA HISTÓRICO-CULTURAL**. REVISTA UNINGÁ, v. 56, n. S1, p. 142-151, 2019.

BACCIOTTI, Jonatha Tiago; CARVALHO, Lucas de Francisco. **Development and verification of internal structure of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Screening Inventory**. Estudos de Psicologia (Campinas), v. 36, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Transtornos do comportamento e transtornos emocionais que aparecem habitualmente durante a infância ou a adolescência**. Departamento de informática do SUS. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f90_f98.htm. Acesso em 12 fev. 2019.

BRITES, Clay et al. **Estudo comparativo de registros actigráficos em três pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): efeitos da intervenção medicamentosa**. 2018. 113f. Tese de doutorado (Doutorado em Ciências Médicas). Universidade Estadual de Campinas. Campinas. 2018.

BRUXEL, Estela Maria. **O balanço GABA-Glutamato na suscetibilidade ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e implicações farmacogenéticas**. 2016. 73f. Tese de doutorado (Doutorado em Ciências – Genética e Biologia Molecular). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2016.

BÜTTOW, Carolina da Silva; FIGUEIREDO, Vera Lúcia Marques de. **O Índice de Memória Operacional do WISC-IV na Avaliação do TDAH**. *Psico-USF*, v. 24, n. 1, p. 109-117, 2019.

CALIMAN, Luciana Vieira. **Notas sobre a história oficial do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade TDAH**. *Psicologia: ciência e profissão*, v. 30, n. 1, p. 46-61, 2010.

CALIMAN, Luciana Vieira. **O TDAH: entre as funções, disfunções e otimização da atenção**. *Psicologia em estudo*, v. 13, n. 3, 2008.

CARLOS, A. M.; LUCIENE, B. R. **Integração de Três Conceitos: Função Executiva. Memória de Trabalho e Aprendizado**. *Psicol Teor Pesqui*, p. 309-314, 2011.

CARPENA, Marina Xavier et al. **CLOCK Polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Further Evidence Linking Sleep and Circadian Disturbances and ADHD**. *Genes*, v. 10, n. 2, p. 88, 2019.

CASTRO, Carolina Xavier Lima; DE LIMA, Ricardo Franco. **Consequências do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na idade adulta**. *Rev. psicopedag*, São Paulo, v. 35, n. 106, p. 61-72, 2018.

CAYE, Arthur et al. **Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment**. *Molecular psychiatry*, p. 1, 2018.

COOPER, Ruth E. et al. **The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: a systematic review and meta-analysis**. *Journal of affective disorders*, v. 190, p. 474-482, 2016.

CHEUNG, Celeste HM et al. **Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission**. *The British Journal of Psychiatry*, v. 208, n. 6, p. 548-555, 2016.

CHU, Ching-Lin et al. **Availability of dopamine transporters and auditory P300 abnormalities in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: preliminary results**. *CNS spectrums*, v. 23, n. 4, p. 264-270, 2018.

DAMIANI, Daniel *et al.* **Aspectos neurofuncionais do cerebelo: o fim de um dogma.** Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: *Brazilian Neurosurgery*, v. 35, n. 01, p. 039-044, 2016.

DA MOTA GOMES, Marleide. **Bases fisiológicas do eletroencefalograma.** Revista Brasileira de Neurologia, v. 51, n. 1, 2015.

DA SILVA ANDRADE, Luana *et al.* **Ritalina, uma droga que ameaça a inteligência.** Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 7, n. 1, 2018.

DARK, Callum; HOMMAN-LUDIYE, Jihane; BRYSON-RICHARDSON, Robert J. **The role of ADHD associated genes in neurodevelopment.** *Developmental biology*, v. 438, n. 2, p. 69 – 83. 2018.

DE PAULA, Alexandre da Silva *et al.* **Desafios escolares de um aluno diagnosticado com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.** Sinergia, v. 17, n.2, p. 127– 124. 2016.

ELKIS, Mario Rodrigues, **Psiquiatria básica.** 2º ed. Porto Alegre: ArtMed. 712p. 2007.

FARAONE, Stephen V *et al.* **Attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Nature Reviews Disease Primers*. Nova York, vol 1, n.15020, p.1-23. 2015.

FARAONE, Stephen V.; BONVICINI, Cristian; SCASSELLATI, Catia. **Biomarkers in the diagnosis of ADHD–promising directions.** *Current psychiatry reports*, v. 16, n. 11, p. 497, 2014.

FIFE, Daniel *et al.* **Medication changes after switching from CONCERTA® brand methylphenidate HCl to a generic long-acting formulation: A retrospective database study.** *PloS one*, v. 13, n. 2, p. e0193453, 2018.

FRANKE, B. **Neuroimaging findings in ADHD and the role of genetics.** *European Psychiatry*. v.41, p. S44, 2017.

FRIEDMAN, Lisa A.; RAPOPORT, Judith L. **Brain development in ADHD.** *Current opinion in neurobiology*, v. 30, p. 106-111, 2015.

GALÉRA, Cédric *et al.* **Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years.** *Archives of general psychiatry*, v. 68, n. 12, p. 1267-1275, 2011.

GARCIA, Trinidad *et al.* **Psychosocial Profiles of Adults with ADHD: A Comparative Study of Prison and Outpatient Psychiatric Samples.** *The European Journal of Psychology Applied to Legal Context*. Madrid, v. 11, n. 1, p. 41-49, jun. 2019.

GAXIOLA, Kenya Graciela. **Alteración de la emoción y motivación en el tdah: una disfunción dopaminérgica.** *Grafías Disciplinarias de la UCPR*, n. 28, p. 39-50, 2015.

GENETICS HOME REFERENCE, **Your Guide to Understanding Genetic Conditions.** *DRD4 gene.* 2019. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD4>. Acesso em 2 abril, 2019.

GONÇALVES, João Marcos Ferreira *et al.* **TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS ESPECÍFICOS DE APRENDIZAGEM.** Anais do Seminário Científico da FACIG, n. 4, 2019.

GONZÁLEZ COLLANTES, Ruth; RODRÍGUEZ SACRISTÁN, A.; SÁNCHEZ GARCÍA, J. **Epidemiología del TDAH.** *Revista Española de Pediatría*, v. 71, n. 2, p. 58-61, 2015.

GRIZENKO, Natalie *et al.* **Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype: gene-environment interaction.** *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 21, n. 1, p. 9, 2012.

GUIMARÃES, Ana Paula Miranda. **Estudo de associação com genes candidatos do sistema serotoninérgico em crianças afetadas com o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).** 2006. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2006.

HALE, T. *et al.* **Visual network asymmetry and default mode network function in ADHD: an fMRI study.** *Frontiers in psychiatry*, v. 5, p. 81, 2014.

HAMDAN, Amer Cavalheiro; BUENO, Orlando Francisco Amodeo. **Relações entre controle executivo e memória episódica verbal no comprometimento cognitivo leve e na demência tipo Alzheimer.** *Estudos de Psicologia*, v. 10, n. 1, p. 63-71, 2005.

HIRATA, Luciane Aparecida Roque Dominichelli; GLENDA Maris de Barros.. **Relação entre a substância metilfenidato e o déficit de atenção no processo de aprendizagem.** *REVISTA UNINGÁ*, v. 31, n. 1, 2017.

ISLAM, Kamirul *et al.* **A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center.** *Indian journal of psychiatry*, v. 60, n. 1, p. 131, 2018.

LIBERALESSO, Paulo Breno Noronha *et al.* **TDAH: alterações eletroencefalográficas e distúrbios do sono na infância.** *Pediatr. mod*, v. 51, n. 4, 2015.

LISBOA, Bianca Cristina Garcia. **Estudos de redes de co-expressão gênica do córtex frontal e estriado (estudo post mortem) de indivíduos portadores de TOC e controles.** 2018. 429f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2018.

MALLOY-DINIZ, Leandro F. *et al.* **Neuropsicologia: aplicações clínicas.** 1º ed. Porto Alegre. Artmed. 400p. 2016.

MEDICI, Denise. **El impacto del diagnóstico interdisciplinar en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (tdah) en un hospital público de la comunidad de valencia: progresión sintomática y medición de posibles comorbilidades clínicas.** 2016. 233 f. Tese de Doutorado. Universidade de Valencia, Valencia, 2016.

MIDDELDORP, Christel M. *et al.* **The Early Growth Genetics (EGG) and EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortia: design, results and future prospects.** *European journal of epidemiology*, p. 1-22, 2019.

NARDI, Antonio Egidio; QUEVEDO, João; DA SILVA, Antônio Geraldo. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: Teoria e clínica.** Artmed Editora, 2015.

NAAIJEN, Jilly *et al.* **Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism.** *Translational psychiatry*, v. 7, n. 1, p. e999, 2017.

LACET, Cristine; ROSA, Miriam Debieux. **Diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e sua história no discurso social: desdobramentos subjetivos e éticos.** *Psicologia Revista*, v. 26, n. 2, p. 231-253, 2017.

LUGO, Noel Taboada. **A propósito del artículo “Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, algunas consideraciones en su diagnóstico y su tratamiento”.** *Acta Médica del Centro*, v. 13, n. 2, 2019.

PALLOYELIS, Yannis *et al.* **Functional MRI in ADHD: a systematic literature review.** *Expert review of neurotherapeutics*, v. 7, n. 10, p. 1337-1356, 2007.

PAMPLONA, Gustavo Santo Pedro. **Conectividade funcional no cérebro: Uma análise das associações com desempenho intelectual e atenção sustentada usando imagens por ressonância magnética.** 2014. 105 f. Mestrado (Mestrado em ciências). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

PETROVIC, Predrag; CASTELLANOS, F. Xavier. **Top-down dysregulation—from ADHD to emotional instability.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 10, p. 70, 2016.

PICON, Felipe Almeida. Neuroimagem do TDAH: achados de ressonância magnética estrutural e funcional. **Revista Debates em Psiquiatria.** Rio de Janeiro, v.4, n. 2, p. 36-41. 2014.

PLISZKA, Steven R. *et al.* **Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD.** *Neurology*, v. 67, n. 6, p. 1023-1027, 2006.

PRAIS, Jacqueline Lidianne; DOS SANTOS, Adriana Fratoni; LEVANDOVSKI, Ana Rita. **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e a compreensão da psicologia histórico-cultural no desenvolvimento da atenção.** *Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 20, n. 1, 2016.

PURKAYASTHA, Priyanka *et al.* **A review on GABA/glutamate pathway for therapeutic intervention of ASD and ADHD.** *Current medicinal chemistry*, v. 22, n. 15, p. 1850-1859, 2015.

RAMAZAN, Aldemir, *et al.* **Investigation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) sub-types in Children via EEG Frequency Domain analysis.** *International Journal of Neuroscience*, v. 128, n. 4, p 349-360. 2017.

RAND, Katherine M. *et al.* **Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant.** *The Journal of pediatrics*, v. 170, p. 97-104, 2016.

RIAZ, Atif; ALONSO, Eduardo; SLABAUGH, Greg. **Phenotypic integrated framework for classification of ADHD using fMRI.** *International Conference on Image Analysis and Recognition*. Springer, Cham. p. 217-225. 2016.

ROBERTS, Laura Weiss; LOUIE, Alan K. **Guia de Estudo para o DSM-5.** 1 ed. Porto Alegre: Artmed. 338 p. 2017.

RODRÍGUEZ, Celestino *et al.* **Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) diagnosis: an activation-executive model.** *Frontiers in psychology*, v. 7, p. 1406, 2016.

SIGURDARDOTTIR, Helen L. *et al.* **Effects of norepinephrine transporter gene variants on NET binding in ADHD and healthy controls investigated by PET.** *Human brain mapping*, v. 37, n. 3, p. 884-895, 2016.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana – uma abordagem integrada.** 7 ed. Porto Alegre: ArtMed. 933p. 2017.

SOUZA, A. C. *et al.* **COMO A FAMÍLIA E A ESCOLA PODEM CONTRIBUIR PARA O PROCESSO DE APRENDIZAGEM DE ALUNOS PORTADORES DE TDAH.** ANAIS 4ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, p. 99, 2017.

SOUZA, Patrícia Medeiros de; FERREIRA, Felipe; CRUZ, Cátia Barbosa. **Uso racional de medicamentos na pediatria: doenças na infância 1.** 1 ed. Brasília: Repositório Institucional da Universidade de Brasília. 118p. 2015.

SCHACHAR, Russell. **Genetics of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Recent updates and future prospects.** *Current developmental disorders reports*, v. 1, n. 1, p. 41-49, 2014.

TORTORA, Gerard J. **Corpo Humano – Fundamentos de Anatomia e Fisiologia.** 10 ed. Porto Alegre: ArtMed. 676 p. 2017.

VIEIRA CALIMAN, Luciana. **O TDAH: entre as funções, disfunções e otimização da atenção.** *Psicologia em estudo*, v. 13, n. 3, 2008.

WAGNER, Flávia; ROHDE, Luis Augusto Paim; TRENTINI, Clarissa Marcelli. **Neuropsicologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: modelos neuropsicológicos e resultados de estudos empíricos.** *PsicoUSF*. Bragança Paulista, SP. Vol. 21, n. 3 (set./dez. 2016), p. 573-582, 2016.

ZANELLA, Larissa W.; VALENTINI, Nadia C. **Como funciona a Memória de Trabalho? Influências na aprendizagem de crianças com dificuldades de aprendizagem e crianças com desordem coordenativa desenvolvimental.** *Medicina Ribeirão Preto*, v. 49, n. 2, p. 160-174, 2016.