

NEUROBIOLOGIA DO TDAH: UMA REVISÃO DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS, FUNCIONAIS E GENÉTICAS

RESUMO:

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neuropsiquiátrico que afeta crianças e adultos, causando sintomas como déficit de atenção, impulsividade e comportamentos inadequados; prejudicando diversas áreas da vida dos indivíduos afetados. Estudos sugerem que fatores genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento do TDAH, com uma hereditariedade estimada entre 77% e 90%. Alterações características no cérebro de indivíduos com TDAH foram identificadas por meio de neuroimagem, incluindo mudanças no córtex pré-frontal e redução da massa cinzenta. Genes como SLC6A3, DRD4, SLC6A4, DRD1, ADRA2A, MAOA, HTR1B e COMT estão associados ao controle da atenção, comportamento, emoção e cognição. O TDAH afeta as habilidades sociais, o processamento temporal, a percepção visual e auditiva, bem como as funções executivas, como planejamento e organização. Identificar precocemente as alterações genéticas e desenvolvidas no cérebro pode permitir intervenções mais efetivas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com TDAH. No entanto, são necessárias mais pesquisas para aprofundar nosso entendimento sobre as alterações genéticas envolvidas no TDAH e sua relação.

PALAVRAS-CHAVE: Genética; Neurodesenvolvimento; Transtorno Neurológico.

1. Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção (TDAH) é um distúrbio neuropsiquiátrico que acomete crianças e adultos. Tem como características diversas disfuncionalidades, marcadas por episódios desproporcionalmente excessivos de falta de atenção, impulsividade, comportamentos inadequados ligados à inquietação e muitos outros que prejudicam significativamente diversas áreas da vida do paciente (OGUNDELE, 2018). Como resultado dessas disfunções, indivíduos com TDAH tendem a ter um desempenho educacional mais baixo, renda reduzida e dificuldades legais, entre outros prejuízos sociais significativos (BRIDGES-PINK et. al., 2019; YADAV et. al, 2021).

O percentual médio de pessoas diretamente afetadas com o TDAH varia. Porém, de acordo com estudos recentes, a taxa de crianças atingidas pela condição clínica gira em torno de 5% a 7% da população mundial (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022; CORTESE; COGHILL, 2018), podendo este número chegar a 12% em países desenvolvidos (OGUNDELE, 2018) e cerca de 2,5% em adultos (ALBAUGH et. al., 2019).

Devido à sua natureza multifatorial e heterogênea, a origem do TDAH ainda não é totalmente conhecida. Todavia, avaliações neurobiológicas mostram que hereditariedade, lesões cerebrais, neuroinflamações, nascimentos prematuros, fatores ambientais e outras condições podem determinar não somente o desenvolvimento, como também, provocar a exacerbação dos sintomas (YADAV et. al., 2021; CORTESE; COGHILL, 2018; CUPERTINO et. al., 2020).

Essa heterogeneidade, no entanto, afeta não só as pesquisas que buscam uma especificidade etiológica, como também prejudica o diagnóstico devido à multiplicidade das apresentações clínicas e fisiopatológicas dos sintomas (SILVA et. al., 2023; CORTESE; COGHILL, 2018).

Estudos que têm como base famílias multigeracionais, estudos de gêmeos e adoção fortalecem a tese de que os fatores genéticos são os responsáveis por uma parcela substancial da apresentação fenotípica do transtorno (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022; ACOSTA-LÓPEZ et. al., 2021; ANTTILA et. al., 2022). Isso porque sua herdabilidade é considerada alta quando comparada a outros transtornos psiquiátricos. Alguns destes

chegando a apontar uma taxa que gira em torno de 77 a 90% de sucessão (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022; CORTESE; COGHILL, 2018).

Com o auxílio de estudos baseados em neuroimagem e neurodesenvolvimento, alterações genéticas ligadas ao transtorno podem ser mais precisamente associadas às manifestações atípicas da neuropsicobiologia do TDAH. Contribuindo para um melhor conhecimento da condição, elaboração de novos tratamentos e modalidades terapêuticas (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022).

Esta revisão tem como objetivo examinar a literatura atual sobre as alterações genéticas associadas ao TDAH, com foco em estudos de neuroimagem e genes candidatos e discutir como essas alterações afetam a estrutura e a função do cérebro e se relacionam com os sintomas. Além disso, busca-se compreender os impactos dessas alterações no ambiente educacional, incluindo a dinâmica em sala de aula e a aprendizagem dos indivíduos com o transtorno.

2. Metodologia

A pesquisa foi conduzida utilizando uma revisão sistemática da literatura. Foram selecionados 41 artigos científicos relevantes sobre o tema, publicados em periódicos indexados. Os artigos foram obtidos por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão dos artigos foram: abordagem sobre alterações genéticas associadas ao TDAH, estudos de neuroimagem e genes candidatos, e disponibilidade de dados relevantes para a análise. Os artigos selecionados foram então analisados para extrair informações sobre as alterações genéticas identificadas, as técnicas de neuroimagem utilizadas e os resultados obtidos.

3. Resultados e Discussão

3.1 TDAH AO LONGO DA VIDA

De acordo com a quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), o TDAH faz parte do grupo de Transtornos do Neurodesenvolvimento, que engloba condições que apresentam sinais clínicos desde os primeiros anos de vida (DSM-5, 2014; WANG, et. al., 2022). Esse grupo se caracteriza por déficits estruturais e

funcionais, que acarretam em prejuízos de funções neurológicas específicas bem como atrasos no desenvolvimento global, afetando habilidades sociais e inteligência (DSM-5, 2014; YADAV et. al. 2021).

Apesar de os sintomas de atenção disfuncional, impulsividade e hiperatividade serem os mais abordados na literatura científica, as habilidades sociais também são significativamente afetadas pelos pacientes com TDAH quando comparados a grupos de controle (LÉGER et. al., 2020; CUPERTINO et. al., 2020).

Uma análise da literatura científica sobre o tema, realizada entre os anos de 2013 e 2023, demonstra que estes sintomas centrais afetam o ajuste fino dos comportamentos, sugerindo uma correlação direta entre respostas sociais problemáticas e o transtorno. Tendo em vista que capacidade de socialização reque uma série de habilidades que envolvem reconhecimentos de expressões faciais e emocionais para uma resposta social apropriada (AYAZ; AYAZ; YAZGAN, 2013).

A baixa percepção visual e auditiva são apontados como alguns dos fatores que limitam crianças com TDAH em testes de reconhecimentos expressões faciais; e uma das explicações para tal efeito é o comprometimento das funções executivas provocadas pelo transtorno. O que também aponta que crianças com TDAH, apresentam mais similaridades com crianças Autistas, do que como grupo de control (AYAZ; AYAZ; YAZGAN, 2013).

O processamento temporal deficiente também afeta a adaptabilidade psicossocial, o ajustamento de atividades diárias, e é proposto como um fator de análise clínica dos endofenótipos do transtorno, em decorrência de uma dilatação subjetiva do tempo desproporcional quando comparados a pessoas com funcionamento típico (NARBONA; LEAL-CAMPANARIO; GRUART, 2021)

Experiências pessoais, como o relato da autora Maria Irene Mirada (2022), descrevem os desafios encontrados na mediação do processo de ensino e aprendizagem de uma criança neuroatípica, destacando comportamentos esquivos, ansiedade e produção limitada para a idade. Características estas apontadas, também, como desdobramento de um baixo desempenho das funções executivas, que é um ponto de convergência entre boa parte dos autores analisados neste trabalho (SANTOS; SILVA, 2019; ALVES et. al., 2023; NARBONA; LEAL-CAMPANARIO; GRUART, 2021; CUPERTINO et. al., 2020)

3.2.2 Alterações na substância branca

As regiões mais profundas do cérebro humano são constituídas pela massa branca. O tecido, formado basicamente por feixes de axônio, é responsável pela coordenação da comunicação de regiões neurais e em Pessoas Neurotípica (NT) estão ligadas a melhora da aprendizagem e das funções cerebrais (YADAV, 2021).

Assim como as alterações na massa cinzenta, diversos distúrbios psiquiátricos já foram associados às anormalidades na massa branca do cérebro. A diferença de conectividade pode-se ser observadas através de estudos usando Diffusion Tensor Imaging (DTI) (AOKI; CORTESE; CASTELLANOS; CUPERTINO et. al., 2020).

A técnica de DTI é frequentemente utilizada para a avaliação da integridade da massa branca em diversos distúrbios. Esta consiste na verificação da harmonia microestrutural e das microfibras, por meio de ressonância magnética. Explorando os parâmetros da Anisotropia Fracionária (AF), que mede a direção da difusão de moléculas de água e da Difusividade Média (MD), que mede a intensidade média da difusão nos tecidos (YADAV et. al., 2021).

Um estudo que reuniu amostras 269 pessoas entre adultos e crianças NT's e com TDAH, concluiu que o modo de anisotropia fracionária está ligado ao diagnóstico, dado que tanto em amostras adulta e pediátrica ele é menor que em NT. Em termos gerais os achados indicam uma menor anisotropia planar, o que sugere uma arquitetura mais complexa, com feixes cruzado. Isso tudo implica numa maior desorganização das fibras, prejudicando as conexões de diferentes regiões cerebrais (YONCHEVA et. al., 2015).

Dados semelhantes são encontrados num estudos europeu, o qual associa, também, a persistência e a exasperação dos sintomas, a uma menor taxa de AF em regiões, a estes, relacionados, como o corpo caloso, que tem a função primordial de estabelecer a comunicação entre os dois hemisférios cerebrais e desempenhar funções cognitivas como percepções visuais, atenção, memória, processamento de emoções e tomadas de decisões (ALBAUGH et. al., 2019).

A despeito da maioria dos estudos se referirem à AF, análises indicam que não só a taxa de AF é alterada em indivíduos com TDAH, como também de MD. Em termos gerais, um

aumento no processo de difusão em células neurais pode indicar um processo de mielinização incomum, tendo em vista a importância de tal processo para o funcionamento de células cerebrais, faz-se supor que esta modificação esteja ligada à sintomatologia em pessoas atípicas, associado à impulsividade, já que seus valores de maiores significâncias encontram-se no esplêndido do corpo caloso (ONNINK et. al., 2015).

Ainda que haja certas contradições de resultados e restrições nos testes, tais achados desempenham um papel crucial na condução de pesquisas com o intuito de técnicas diagnósticas e terapêuticas avançadas, bem como na busca por uma compreensão mais profunda sobre o transtorno e sua neurobiologia. E dessa forma, será possível estabelecer uma associação mais eficiente com os fatores genéticos subjacentes.

3.3 ALTERAÇÕES GENÉTICAS E CORRELAÇÃO FUNCIONAL NO TDAH

Um aspecto notável na pesquisa sobre o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade é o papel significativo da herança genética em sua etiologia. Estudos de Associação Genômica (GWAS) e meta-análise concluiu que variantes genéticas comuns baseadas em Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) são responsáveis por pelo menos 22% da herdabilidade do TDAH (ROVIRA et. al., 2020; BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022). E apoiou também as teses de sobreposição genética entre outros transtornos (ROVIRA et. al., 2020).

No entanto, apesar da expressividade dos resultados obtidos nas análises do GWAS, foi identificada uma lacuna que evidenciou inconsistências em relação a análises prévias, que apontam para uma taxa de herdabilidade superior a 80%. (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022; CORTESE; COGHILL, 2018). Todavia, algumas suposições podem esclarecer tal efeito, para além das considerações relacionadas às metodologias utilizadas nos estudos. Uma delas, em potencial, sugere que isso pode ser atribuído à influência dos SNP's em níveis inferiores ao esperado, ou, em virtude do limiar de detecção reduzido do GWAS para frequências alélicas raras (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022)

Embora tenham sido realizados estudos multifacetados de meta-análise que identificam associações múltiplas entre polimorfismos e variantes comuns, a identificação precisa desses genes ainda é um desafio, indicando um longo caminho a ser percorrido em termos de pesquisa (YADAV et. al., 2021; BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022).

Atualmente, é possível identificar certos genes e regiões cerebrais associados ao TDAH. Entre os genes identificados estão SLC6A3, DRD4, SLC6A4, DRD1, ADRA2A, MAOA e HTR1B, que atuam no córtex pré-frontal e no sistema límbico, associados ao controle da atenção, comportamento, emoção e memória. Já os genes SLC6A3, COMT, DRD4, SLC6A4 e DRD1, identificados no gânglio basal e no cerebelo, estão associados à regulação da emoção, aprendizagem, cognição, postura, equilíbrio, coordenação e fala (YADAV et. al., 2021)

Na busca por uma etiologia do transtorno os estudos genéticos focaram principalmente naqueles relacionados à neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, também em decorrência de serem esses os sistemas alvos dos fármacos (CURPETINO, 2019; SCHUCH et. al., 2015). Os quais serão alvos de discussão em seguida:

O gene SLC6A3 é codificador o transportador de dopamina DAT1, o qual tem a função de recapturar a dopamina liberada pelos neurônios. Uma mutação nesse gene pode resultar em redução da expressão ou função do transportador, o que aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica. Essa alteração pode afetar a estrutura e a função dos neurônios dopaminérgicos e dos circuitos de recompensa e motivação no cérebro (BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022). O Metilfenidato, por sua vez, medicamento mais utilizado do mundo (SILVA et. al., 2023) e indicado com um dos principais fármacos no tratamento do TDAH, atua precisamente inibindo essa receptação da dopamina e norepinefrina ou Atomoxetina nos neurônios pré-sinápticos (YADAV et. al., 2021).

Estudos confirmam uma associação entre o gene DAT1 e TDAH, especialmente com o alelo de 10 repetições do VNTR. Ao analisar o efeito dos três alelos SLC6A3 (genótipo 10/10, 10/6 e 9/6) no volume do corpo estriado, os portadores do alelo 9/6 apresentavam um volume 6% maior que não portadores, em contra partida, crianças NT que apresentavam homozigose para o alelo 10 tinha uma menor espessura cortical no córtex pré-frontal lateral direito em comparação quando presente somente um ou com ausência total do alelo 10 (ONNINK et. al., 2016).

Já o gene HTR2AO codifica o receptor HTR2A, que é um GPCR (receptor acoplado à proteína G) para a serotonina. Ele está presente nas membranas celulares pós-sinápticas e gliais, sendo amplamente expresso no neocórtex, núcleo caudado, núcleo accumbens e hipocampo. O HTR2A desempenha um papel no córtex frontal, ativando uma subpopulação de neurônios GABAérgicos. Estudos sugerem que o alelo 452Tyr do HTR2A pode estar associado ao distúrbio mencionado. Além disso, foram encontradas associações entre o subtipo de desatenção do TDAH e o SNP rs7984966, assim como uma relação entre o genótipo C/C (Citosina/Citosina) da variante T102C e o TDAH infantil em mulheres que desenvolvem transtorno afetivo sazonal (KESSI et. al., 2022).

Outra alteração relevante está associada ao gene HTR1BO, que codifica o receptor HTR1B. Esse receptor é amplamente expresso nas membranas pré-sinápticas, com uma alta presença no corpo estriado, gânglios da base e hipocampo. Ele desempenha um papel inibitório na atividade da adenilato ciclase, controlando, assim, a liberação de dopamina, serotonina e acetilcolina no cérebro. Estudos associaram os genes HTR1B e SLC6A4 ao TDAH, identificando múltiplos SNPs relacionados ao subtipo de desatenção do TDAH, incluindo rs6296, rs6297, rs130060, rs6298, rs130058 e rs11568817 (KESSI et. al., 2022)

Além disso, evidências apontam que camundongos com o gene 5HT1B desabilitado exibem desinibição comportamental, hiperatividade e ampliação da agressividade. Adicionalmente, a presença do alelo "prolongado" do 5HTTLPR 44pb no gene SLC6A4 foi correlacionada a um incremento substancial do risco de TDAH, conforme evidenciado em uma meta-análise. Ademais, a presença dos genótipos rs6354 GG/GT do SLC6A4 e rs553668 GG/GA do ADRA2A também foi associada a um aumento significativo no risco de TDAH. (KESSI et. al., 2022). E a metilação da SLC6A4 associado a menor espessura cortical da região occipitotemporal (YADAV et. al., 2021)

O gene DRD4 codifica o receptor D4 da dopamina, um dos receptores mais estudados no TDAH (CUPERTINO, 2019). Uma mutação específica nesse gene, conhecida como alelo 7R, tem sido associada ao TDAH que diz respeito à velocidade do processamento, impulsividade cognitiva, e desvio de atenção (YADAV et. al. 2021; BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022; KESSI et. al., 2022). ;

O receptor DRD4 está presente nas sinapses dopaminérgicas e é encontrado no córtex pré-frontal (cingulado anterior e córtex orbitofrontal) regiões afetadas no TDAH. Quando a dopamina se liga ao receptor DRD4, ocorre a inibição da adenilato ciclase, reduzindo os níveis de cAMP, um mensageiro intracelular, essa alteração no cAMP afeta as concentrações iônicas, resultando em hiperpolarização da membrana celular, influenciando a transmissão dos impulsos nervosos. Ele também tem a capacidade de ativar a MAPK, enzima quinase que afeta a regulação gênica, descendente, ou de excitabilidade, de longa e curta duração. E também desempenha um papel na determinação da sobrevivência ou morte celular (KESSI et. al., 2022).

Chama a atenção o fato de que distintas populações exibem divergências nos alelos de risco, evidenciando a existência de variações genéticas específicas entre diferentes grupos demográficos (KESSI et. al., 2022; TABATABAEI et. al., 2017). Contrariando estudos em populações europeias e americanas brancas, onde o alelo 7R está associado ao TDAH, uma pesquisa com indivíduos iranianos na região noroeste do país revelou o alelo 4R como variante desse distúrbio (TABATABAEI et. al., 2017; PALANIYAPPAN et. al, 2019).

Nos pacientes com alelo DRD4 7R, a girificação pré-frontal é reduzida e está relacionada com habilidades funcionais críticas no domínio executivo. O que destaca a relevância de considerar mecanismos de neurodesenvolvimento pelos quais os alelos de risco influenciam a neurogênese (PALANIYAPPAN et. al., 2019). O alelo 2R do gene DRD4 pode afetar a conectividade das redes cerebrais, resultados indicam a influência do alelo 2R do gene DRD4 nos circuitos cerebrais envolvidos na atenção seletiva e no funcionamento executivo, fornecendo uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes ao TDAH (QIAN et. al., 2018).

O marcador DRD4-rs916457, está associado à endofenótipos cognitivos, como dígitos totais e figuras incompletas, à organização perceptual, que envolve a sobreposição entre percepção e memória visual, resultando em um processo contínuo de alternância perceptual. Isso requer que o cérebro selecione uma nova interpretação a cada repetição do mesmo estímulo por meio de ações simultâneas e alternadas, ocorrendo em regiões corticalmente organizadas (CERVANTES-HENRIQUEZ et. al., 2021).

Outras modificações frequentemente correlacionadas com o transtorno comumente observadas são: no gene COMT que afeta a disponibilidade de dopamina no cérebro e está

associado à diferença nas funções cognitivas. O gene SLC6A2 que afeta a disponibilidade de noradrenalina no cérebro e está relacionado ao desempenho cognitivo e emocional (YADAV et al., 2021). Alteração no MAOA que está associado ao risco de TDAH e outras doenças psiquiátricas devido à sua influência na disponibilidade de serotonina e dopamina. Do gene TPH2 está envolvido na produção de serotonina. Mudanças também no gene DRD2, que influencia a regulação da dopamina e a ativação de circuitos neurais relevantes para o controle cognitivo e a regulação emocional (KESSI et. al., 2022; YADAV et. al. 2021; BALOGH; PULAY; RÉTHELYI, 2022)

Um estudo GWAS identificou 3 genes candidatos: FOXP2, SORCS3 e DUSP6 possivelmente associados ao TDAH, localizados nos cromossomos 7, 10 e 12 respectivamente (DEMONTIS et. al., 2019). O gene FOXP2, particularmente, decodifica um fator de transcrição forkhead/wingedhelix. Uma classe de proteínas que desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica (YADAV et. al., 2021). Este gene é ativado durante o desenvolvimento embrionário e está ligado ao processo de neogênese e formação de sinapses (ALBAUGH et. al., 2019). Em pessoas com TDAH a mutação desse gene implica numa formação deficiente dessas estruturas em regiões ligadas à fala e aprendizagem (YADAV et. al., 2021).

3.4 ALUNO COM TDAH: DESAFIOS E OPORTUNIDADES NO AMBIENTE EDUCACIONAL

Em sala de aula, um aluno com TDAH pode ter dificuldades em se concentrar nas tarefas e impactar diretamente a didática do professor. Ele pode ser facilmente distraído por estímulos externos, como movimentos, barulhos ou outras atividades ao seu redor. Essa falta de atenção pode dificultar o processamento das informações desenvolvidas em aula e a compreensão do conteúdo (BENTO et. al., 2019; NARBONA; LEAL-CAMPANARIO; GRUART, 2021).

Além disso, a hiperatividade também pode ser uma característica presente em alunos com TDAH. Essa hiperatividade se manifesta através de inquietação, impulsividade e dificuldade

em permanecer sentado por longos períodos de tempo. O aluno pode sentir uma necessidade constante de se movimentar, ou que pode ser visto como um comportamento disruptivo em sala de aula (ABRAHÃO; ELIAS, 2022).

A organização e a gestão do tempo também são áreas de dificuldade para muitos. Eles podem ter dificuldade em planejar e executar suas tarefas, bem como em cumprir prazos. A falta de habilidades de organização pode levar a problemas na realização de trabalhos escolares e projetos, bem como em manter uma agenda consistente de estudos. Possivelmente provocado pelo comprometimento das funções executivas coordenadas pelo córtex pré-frontal, área especialmente afetada em indivíduos como transtorno (NARBONA; LEAL-CAMPANARIO; GRUART, 2021)

Além das dificuldades, é importante destacar que os alunos com TDAH também possuem muitas qualidades. Eles geralmente são criativos e curiosos. Quando devidamente apoiados e direcionados, podem se destacar em áreas que se alinham com seus interesses e habilidades específicas (MIRANDA, 2022).

Para ajudar um aluno com TDAH, é essencial a colaboração entre a escola, os pais e os profissionais de saúde (ABRAHÃO; ELIAS, 2022). Estratégias de ensino adaptadas, como a quebra das tarefas em etapas menores, o uso de recompensas e incentivos, e a implementação de estruturas visuais, podem ajudar a minimizar os desafios enfrentados por esses alunos (NARBONA; ROCÍO LEAL-CAMPANARIO; GRUART, 2021). Além disso, fornecer um ambiente de sala de aula organizado e livre de distrações excessivas pode facilitar a concentração e a aprendizagem (DIAS et. al., 2021).

4. Conclusão ou Considerações Finais

As análises demonstram que fatores como hereditariedade, lesões cerebrais, neuroinflamações, nascimentos prematuros e fatores ambientais podem influenciar no desenvolvimento e exacerbação dos sintomas do TDAH. Estudos com famílias multigeracionais, gêmeos e adoção indicam que fatores genéticos desempenham um papel importante na manifestação do TDAH, com uma herdabilidade estimada entre 77% e 90%.

Os estudos de neuroimagem e neurodesenvolvimento têm contribuído para a compreensão das alterações genéticas associadas ao TDAH e atualmente, é possível identificar certos genes e regiões cerebrais associados. Entre os genes identificados estão SLC6A3, DRD4,

SLC6A4, DRD1, ADRA2A, MAOA e HTR1B, que atuam no córtex pré-frontal e no sistema límbico, associados ao controle da atenção, comportamento, emoção e memória. Já os genes SLC6A3, COMT, DRD4, SLC6A4 e DRD1 identificados no gânglio basal e no cerebelo, estão associados à regulação da emoção, aprendizagem, cognição, postura, equilíbrio, coordenação e fala.

Por meio da ressonância magnética em indivíduos com TDAH, foram observadas alterações na substância cinzenta, incluindo mudanças na espessura do córtex pré-frontal e redução geral da massa cinzenta. Também foram identificadas alterações na substância branca, que afetam a conectividade neural e a comunicação entre diferentes regiões cerebrais.

O transtorno afeta as habilidades sociais das pessoas afetadas, além dos sintomas de atenção disfuncional, impulsividade e hiperatividade. Dificuldades no processamento temporal, percepção visual e auditiva podem limitar a capacidade de reconhecimento de expressões faciais, o que afeta a interação social. Além disso, déficits nas funções executivas, como o planejamento e a organização, são comuns em indivíduos com TDAH, resultando em dificuldades de aprendizado e comportamentos desafiadores.

Referências

- ABRAHÃO, A. L. B.; ELIAS, L. C. D. S. Crianças com TDAH e professoras: Recursos e dificuldades. *Psico*, São Paulo, v. 53, n. 1, e39098, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.15448/1980-8623.2022.1.39098>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- ACOSTA-LÓPEZ, J. E. et al. Erros impulsivos e de omissão: potenciais endofenótipos de processamento temporal no TDAH. *Ciência do cérebro*, [S. l.], v. 11, p. 1218, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cerebrosci11091218>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- ALVES, J. de O. et al. Clinical aspects, differential diagnosis and treatment of young people with Attention Déficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 2, p. e0112239941, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.39941. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/39941>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- ALBAUGH, M. D. et al. White matter microstructure is associated with hyperactive/inattentive symptomatology and polygenic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of adolescents. *Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 1597–1603, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0383-y>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANTILA, V. et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science, [S. l.], v. 360, n. 6395, p. eaap8757, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1126/science.aap8757>. Acesso em: 15 jun. 2023.

AOKI, Y.; CORTESE, S.; CASTELLANOS, F. X. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. Journal of Child Psychology and Psychiatry, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 193-202, 2017. DOI: 10.1111/jcpp.12778.

AYAZ, A. B.; AYAZ, M.; YAZGAN, Y. Alterations in social reciprocity in attention-deficit hyperactivity disorder. Turkish Journal of Psychiatry, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 272–278, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5080/u6800>. Acesso em: 15 jun. 2023.

YADAV, S. K. et al. Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. Translational Psychiatry, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1-24, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01473-w>. Acesso em: 15 jun. 2023

BALOGH, L.; PULAY, A. J.; RÉTHELYI, J. M. Genetics in the ADHD clinic: How can genetic testing support the current clinical practice? Frontiers in Psychology, [S. l.], v. 13, p. 751041, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.751041>. Acesso em: (data de acesso).

BENTO, L. A. et al. Crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade - TDAH: Comparação do desempenho escolar dos alunos tratados e não tratados com metilfenidato. Revista Uningá, Maringá, v. 56, n. 2, p. 151–159, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.56.eUJ779>. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRIDGES-PINK, P. J. et al. Genetic variation underpinning adhd risk in a caribbean community. Cells, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 907, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8080907>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CASTELLANOS, F. X. Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. Dialogues in Clinical Neuroscience, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 444–

448, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2002.4.4/fxcastellanos>.

Acesso em: 15 jun. 2023.

CERVANTES-HENRIQUEZ, M. L. et al. Adgrl3, fgf1 and drd4: Linkage and association with working memory and perceptual organization candidate endophenotypes in adhd. *Brain Sciences*, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 854, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/brainsci11070854>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CORTESE, S.; COGHILL, D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Looking back, looking forward. *Evidence Based Mental Health*, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 173–176, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300050>. Acesso em: (data de acesso).

CUPERTINO, R. B. et al. Reduced fronto-striatal volume in attention-deficit/hyperactivity disorder in two cohorts across the lifespan. *NeuroImage: Clinical*, [S. l.], v. 28, p. 102403, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102403>. Acesso em: (data de acesso).

CUPERTINO, R. B. Genética e neuroimagem no TDAH e fenótipos relacionados. 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/212904>. Acesso em: 15 jun. 2023.

DEMONTIS, D. et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 63–75, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>. Acesso em: 15 jun. 2023.

DIAS, M. A. D. M. B. et al. Metodologias de ensino e a promoção da inclusão de estudantes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Uma análise em dissertações e teses da CAPES. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 9, p. e18310917840, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17840>. Acesso em: (data de acesso).

FIRST, M. B. et al. Clinical applications of neuroimaging in psychiatric disorders. *The American Journal of Psychiatry*, [S. l.], v. 175, n. 9, p. 915-916, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.1750701>. Acesso em: 15 jun. 2023.

HEGVIK, T.-A. et al. Druggable genome in attention deficit/hyperactivity disorder and its co-morbid conditions. New avenues for treatment. *Molecular Psychiatry*, [S. l.], v. 26, n. 8, p. 4004–4015, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0540-z>. Acesso em: (data de acesso).

HETTWER, M. D. et al. Coordinated cortical thickness alterations across six neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Nature Communications*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 6851, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34367-6>. Acesso em: 15 jun. 2023.

HOOGMAN, M. et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: A cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 310–319, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4). Acesso em: 15 jun. 2023.

SATTERSTROM, F. K. et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nature Neuroscience*, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 1961–1965, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0527-8>. Acesso em: 15 jun. 2023.

KESSI, M. et al. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, [S. l.], v. 15, p. 925049, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.925049>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LÉGER, M. et al. Étude des altérations des habilités sociales chez des enfants ayant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité: Comparatif avec des sujets contrôles et des sujets présentant un trouble du spectre de l'autisme. *L'Encéphale*, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 326-333, 2020. DOI: 10.1016/j.encep.2019.11.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.11.008>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MIRANDA, M. I. Convivendo e aprendendo com o TDAH: Um estudo de caso. *Revista Psicopedagogia*, [S. l.], v. 39, n. 10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.51207/2179-4057.20220010>. Acesso em: 15 jun. 2023.

NARBONA, N.; LEAL-CAMPANARIO, R.; GRUART, A. El procesamiento temporal en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes*, [S. l.], v. 8, nº 1, p. 9–15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21134/rpcna.2021.08.1.1>. Acesso em: 15 jun. 2023.

OGUNDELE, M. O. Behavioural and emotional disorders in childhood: A brief overview for paediatricians. World Journal of Clinical Pediatrics, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 9-26, 2018. URL: <http://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v7/i1/9.htm>. DOI: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v7.i1.9>.

ONNINK, A. M. H. et al. Deviant white matter structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder points to aberrant myelination and affects neuropsychological performance. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, [S. l.], v. 63, p. 14-22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.008>. Acesso em: 15 jun. 2023.

PALANIYAPPAN, L. et al. Reduced prefrontal gyrification in carriers of the dopamine d4 receptor 7-repeat allele with attention deficit/hyperactivity disorder: A preliminary report. Frontiers in Psychiatry, [S. l.], v. 10, p. 235, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00235>. Acesso em: 15 jun. 2023.

PEREIRA-SANCHEZ, V.; CASTELLANOS, F. X. Neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. Current Opinion in Psychiatry, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 105-111, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000669>. Acesso em: 15 jun. 2023.

QIAN, A. et al. Effects of the 2-repeat allele of the drd4 gene on neural networks associated with the prefrontal cortex in children with adhd. Frontiers in Human Neuroscience, [S. l.], v. 12, p. 279, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00279>. Acesso em: 15 jun. 2023.

RITTER, M. L. et al. Genome wide association study (Gwas) between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive compulsive disorder(Ocd). Frontiers in

Molecular Neuroscience, [S. l.], v. 10, 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00083>. Acesso em: 15 jun. 2023.

ROVIRA, P. et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 1617–1626, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0664-5>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SANTOS, C. G.; DA SILVA, R. I. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade nos periódicos da educação física e educação. *Práxis Educacional*, [S. l.], v. 15, n. 34, p. 173, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.22481/praxisedu.v15i34.5479>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SANTOS, R. O. Estrutura e funções do córtex cerebral. 2002. Disponível em:
<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2421/2/9713912.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2023

SCHUCH, V. et al. Attention deficit hyperactivity disorder in the light of the epigenetic paradigm. *Frontiers in Psychiatry*, [S. l.], v. 6, 2015. Disponível em:
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00126>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SILVA, B. S. et al. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00030-1>. Acesso em: (data de acesso).

TABATABAEI, S. M. et al. Drd4 gene polymorphisms as a risk factor for children with attention deficit hyperactivity disorder in iranian population. *International Scholarly Research Notices*, [S. l.], v. 2017, p. 1–5, 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.1155/2017/2494537>. Acesso em: 15 jun. 2023.

WANG, X.-K. et al. Gray matter network associated with attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Psychiatry*, [S. l.], v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.922720>. Acesso em: 15 jun. 2023..

YONCHEVA, Y. N. et al. Mode of anisotropy reveals global diffusion alterations in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 137–145, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.11.011>. Acesso em: 15 jun. 202