

Artigo de Revisão

Neurobiologia do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: uma revisão narrativa

Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a narrative review

<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v13i1.11661>

Tamise da Silva Baptista¹ ORCID: 0000-0003-3567-0744, Luísa Barbiero Dutra^{2*} ORCID 0000-0003-4018-2876, Joana Zulian Fiorentin Martins¹ ORCID 0000-0001-5986-1663, Renata Gancine Budel² ORCID 0000-0002-1701-7146, Lívia Toth Dias¹ ORCID 0009-0009-2326-247X, Carina Rodrigues Boeck²³ ORCID 0000-0002-6828-5634

RESUMO

Introdução: o transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por padrões persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade, o que afeta o funcionamento pessoal e social de seus portadores. O TDAH apresenta múltiplos fatores associados a sua fisiopatologia, sem haver, até então, uma causa exclusiva. **Objetivos:** o objetivo deste trabalho é analisar os mecanismos neurobiológicos envolvidos na etiologia do TDAH, a fim de contribuir para uma melhor compreensão do transtorno. **Metodologia:** foram realizadas buscas por artigos originais, revisões e ensaios clínicos nas bases de dados PUBMED e Scielo, além de livros da área de neurodesenvolvimento e neuropsicofarmacologia com o uso dos descritores "Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD; neurobiology of ADHD". **Resultados:** os estudos revisados destacaram alterações morfofuncionais de regiões cerebrais específicas, a exemplo de redução de volume e função no córtex pré-frontal, déficit de neurotransmissão dopaminérgica e níveis reduzidos de norepinefrina quando em associação ao TDAH. Além disso, a combinação de diferentes fatores genéticos e ambientais podem influenciar no desenvolvimento do transtorno. **Conclusões:** a etiologia do TDAH é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e neurológicos, além disso, a compreensão de sua neurobiologia é essencial para o entendimento do desenvolvimento do transtorno. Todavia, ainda são necessários estudos adicionais que orientem o diagnóstico precoce e intervenções eficazes.

Palavras-chaves: TDAH; transtorno do déficit de atenção com hiperatividade ; neurobiologia; neurotransmissores; monoaminas; córtex pré-frontal.

¹ Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Criciúma - SC, Brasil.

² Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, Brasil.

³ Universidade de La Empresa, Montevideo, Uruguai.

* **Autor correspondente:** Universidade Franciscana - R. Silva Jardim, 1175 - Nossa Sra. do Rosario, Santa Maria - RS, Brasil. CEP - 97010-491. E-mail: lbarbierodutra@gmail.com.

ABSTRACT

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is characterized by persistent patterns of inattention, hyperactivity and impulsivity, which affect the personal and social functioning of its sufferers. ADHD has multiple factors associated with its pathophysiology, without there being, until now, an exclusive cause. **Objectives:** The aim of this study is to analyze the neurobiological mechanisms involved in the etiology of ADHD, in order to contribute to a better understanding of the disorder. **Methodology:** original articles, reviews and clinical trials were searched for in the PUBMED and Scielo databases, as well as books in the field of neurodevelopment and neuropsychopharmacology using the descriptors "Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD; neurobiology of ADHD". **Results:** the studies reviewed highlighted morphofunctional alterations in specific brain regions, such as reduced volume and function in the prefrontal cortex, a deficit in dopaminergic neurotransmission and reduced levels of norepinephrine when associated with ADHD. In addition, the combination of different genetic and environmental factors can influence the development of the disorder. **Conclusions:** The etiology of ADHD is multifactorial, involving genetic, environmental and neurological factors, and an understanding of its neurobiology is essential for understanding the development of the disorder. However, additional studies are still needed to guide early diagnosis and effective interventions.

Keywords: ADHD; attention deficit hyperactivity disorder; neurobiology; neurotransmitters; monoamines; prefrontal cortex.

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é caracterizado como um padrão persistente de comportamento que gera interferências no funcionamento ou desenvolvimento pessoal, sendo presentes as características de desatenção e/ou hiperatividade⁽¹⁾.

O transtorno decorre de uma alteração no neurodesenvolvimento, que se inicia ainda no período da infância, persistindo até a idade adulta. Nesse sentido, estima-se transtorno afete cerca de 7% das crianças em idade escolar ao redor do mundo. Cerca de 60% daqueles que apresentaram TDAH na infância o mantêm na vida adulta, interferindo na vida acadêmica, profissional, afetiva e social⁽²⁾. Nesse sentido, durante a pandemia da COVID-19, o transtorno foi considerado uma pré-disposição ao sofrimento mental nos períodos de isolamento social⁽³⁾. Os sintomas do TDAH têm sido reconhecidos como problemática há cerca de 100 anos – e, sem dúvida, com perspectivas de continuar sem uma solução clara por muito mais tempo⁽⁴⁾. O transtorno apresenta-se de maneira heterogênea dentre os acometidos, ao que se refere a aspectos da personalidade⁽⁵⁾, envolvendo diversas comorbidades psiquiátricas, a exemplo de transtorno de ansiedade, transtorno afetivo bipolar e transtorno por uso de substâncias, os quais podem interferir no neurodesenvolvimento. Os sintomas devem ter início antes dos sete anos de idade, estar presentes no mínimo por seis meses, devendo se manifestar em pelo menos dois ambientes sociais distintos (por exemplo, em domicílio ou na escola) e comprometer o funcionamento acadêmico ou social, sendo que o diagnóstico exige pelo menos nove sintomas no âmbito da desatenção e/ou da hiperatividade/impulsividade. Além disso, manifestações como agressividade, ansiedade e desobediência podem estar associados ao transtorno⁽⁶⁾.

Nos últimos anos, tanto a experiência clínica quanto as recentes pesquisas em genética, neuroimagem e neuropsicologia do TDAH têm contribuído para uma melhor compreensão do TDAH. Logo, o objetivo da presente revisão de literatura é o de abordar possíveis etiologias do transtorno, enfatizando interações gene-ambiente, bem como abordar seus aspectos neurobiológicos, incluindo alterações morfofuncionais, neurotransmissores e circuitos neurais envolvidos em sua fisiopatologia. Com isso, a partir do conhecimento etiológicos e alterações neurobiológicas do transtorno, será

possível ter uma visão mais ampla sobre as futuras técnicas de tratamento e investigação diagnóstica.

METODOLOGIA

Foram investigadas revisões de literatura, artigos originais e ensaios clínicos, referentes ao TDAH, publicadas nas bases de dados PUBMED e SCIELO, e em livros das áreas de neurodesenvolvimento e neuropsicofarmacologia. Foram selecionados artigos escritos na língua inglesa sem critérios de data estabelecidos, sendo priorizados os de publicação mais recente. A busca pelos artigos ocorreu até o dia 30 de maio de 2024. Ao todo, foram selecionados 48 artigos científicos para comporem a revisão, além de um livro de psiquiatria. Os descritores utilizados para a busca literária foram: *Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD; neurobiology of ADHD.*

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia do TDAH e interações gene-ambiente

Etiologia do TDAH

A etiologia do TDAH ainda é desconhecida, mas sabe-se que é fortemente influenciada pelos fatores genéticos, como já foi demonstrado em estudos com gêmeos e crianças adotadas⁽⁷⁾. Os mecanismos biológicos através dos quais os fatores genéticos e ambientais agem e interagem para alterar o desenvolvimento neurológico no TDAH são controversos e permanecem em grande parte pouco claros. Além disso, está evidente a inter-relação entre genes e ambiente na etiopatogenia deste transtorno⁽⁸⁾.

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido focados nos genes que se relacionam com a desregulação de neurotransmissores de monoamina (a exemplo de dopamina e norepinefrina), interações dos sistemas imune-nervoso-endócrino, e a interação entre os sistemas de monoamina e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Nesse sentido, uma metanálise apontou que portadores de TDAH apresentariam níveis significativamente mais baixos de cortisol basal e durante o período da manhã, quando em comparação a indivíduos não portadores do transtorno. Com isso, uma hipofunção do eixo HPA poderia contribuir com sintomas de hiperatividade e desatenção⁽⁹⁾. Além disso, destaca-se o papel da neuroinflamação no curso do TDAH, sendo necessárias posteriores avaliações dos processos de ativação da micróglia em portadores do transtorno⁽¹⁰⁾.

O transtorno é referido como uma consequência de uma falha de desenvolvimento do circuito cerebral, principalmente no que se refere ao córtex pré-frontal, responsável pela regulação de diversas funções executivas, como autocontrole e resolução de problemas, o que causa prejuízo em outras funções necessárias envolvidas na atenção, como a habilidade de adiar recompensas imediatas para ganhos posteriores maiores⁽⁴⁾. Sugere-se também, que o TDAH deriva de uma inabilidade do cérebro filtrar enormes quantidades de estímulos sensoriais que recebemos a cada instante, tais como imagens e sons, o que classifica a doença como um problema na área da vigilância-atenção⁽¹¹⁾. Nesse sentido, a aplicação da avaliação de pessoas com TDAH por meio de eletroencefalogramas quantitativos vem sendo utilizada, principalmente com enfoque na tentativa de prever uma possível resposta dos pacientes com TDAH ao tratamento em que estiver sendo submetido⁽¹²⁾.

Fatores Genéticos

Além da condição psiquiátrica importante em termos de prevalência e impacto na qualidade de vida, o TDAH tem uma das maiores herdabilidades encontradas dentre os transtornos psiquiátricos,

variando entre 70% a 90%⁽¹³⁾. A tendência a relacionar o TDAH a aspectos genéticos é oriunda de estudos feitos com familiares, onde se constatou que há cinco a sete vezes mais chances de irmãos desenvolverem a doença do que grupos controles. Além disso, as chances de ambos os irmãos gêmeos monozigóticos (idênticos) apresentarem TDAH é de cerca de 80%⁽⁷⁾. Com isso, não é possível explicar a hereditariedade do transtorno com base apenas em fatores genéticos, uma vez que a interação gene-ambiente compõe a base de sua etiologia, e não fatores isolados.

Genes

É importante notar que, embora os fatores genéticos desempenhem um papel importante no desenvolvimento do TDAH, o transtorno possui uma complexa etiologia, incluindo fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Grande parte da herdabilidade do transtorno está relacionada a efeitos poligênicos de variantes comuns, a exemplo dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)⁽⁷⁾.

Estudos recentes identificaram SNP envolvendo diferentes regiões do gene *NET* que estão associados ao TDAH. Especificamente, o alelo T do gene *NET* foi associado ao TDAH em alguns estudos, enquanto outro estudo referiu que os portadores do alelo A apresentavam um risco mais elevado de desenvolvê-lo⁽¹⁴⁾.

Uma meta-análise que avaliou 08 estudos acerca da composição gênica de portadores de TDAH, demonstrou associação daquele com os genes transportador de serotonina (*5HTT*), transportador de dopamina (*DAT1*), do receptor D4 de dopamina (*DRD4*), do receptor D5 de dopamina (*DRD5*), do receptor 1B de serotonina (*HTR1B*) e codificador de regulação de proteínas nas vesículas de sinapse (*SNAP25*) (15). Todavia, esta meta-análise foi conduzida com base em estudos que trouxeram únicos polimorfismos em cada gene estudado, o que sugere, logo, a necessidade de maiores estudos a fim de elucidar de maneira mais plausível as alterações gênicas por trás do transtorno.

A importância principal destas variantes de genes está destacada por influenciar na resposta dos portadores de TDAH na resposta ao tratamento medicamentoso com metilfenidato, considerado de primeira linha⁽¹⁶⁾. Destaca-se, com isso, a importância do *DAT1*, no TDAH. Aquele está ligado a etiopatogenia do transtorno, de acordo com estudos realizados em modelo animal, os quais, uma vez apresentando alteração em *DAT1*, apresentaram déficits na inibição de comportamento associado a hiperatividade⁽¹⁴⁾. Isso se dá uma vez que o gene regula a neurotransmissão dopaminérgica no sistema nervoso central, principalmente nas regiões do córtex pré-frontal e da amígdala.

Todavia, salienta-se que, embora existam, atualmente, teorias acerca da genicidade do transtorno, e que a descoberta de genes do TDAH tenha sido bem-sucedida, nenhum estudo utilizando-se todo o genoma humano foi capaz de prever genes predisponentes do desenvolvimento do TDAH⁽⁷⁾.

Com relação à epigenética, atualmente sabe-se que fatores epigenéticos incluem a metilação de DNA, modificação de histonas e ação de microRNAs, de modo a alterar a expressão de genes. Nesse sentido, a epigenética, por meio da desregulação de microRNAs tem sido identificada como potencial contribuição para o TDAH, de modo a regular a expressão genica pós-transcricional de genes relacionados a neurotransmissores envolvidos na etiologia do transtorno⁽¹⁷⁾.

Fatores ambientais

Os fatores ambientais estudados no TDAH podem ser classificados como pré-natais, perinatais e de origem pós-natal. Os primeiros incluem o uso de álcool na gestação, além de exposição pré-natal ao chumbo e tabagismo materno na gestação⁽¹⁸⁾. Este é responsável, ainda, pelos persistentes déficits

intelectual e na função e no processamento auditivo, além de resultados acadêmicos insatisfatórios observados em pacientes com TDAH⁽¹⁹⁾. Posteriormente, na vida adulta, adultos portadores do TDAH buscam na nicotina, incluindo as diversas formas de tabagismo, uma fuga de alguns dos sintomas do transtorno, tais como a falta de descanso e a impulsividade⁽²⁰⁾.

Doenças da infância associadas com TDAH incluem meningite e outras infecções virais, encefalite, otite média, anemia, doença cardíaca, doença da tireoide, epilepsia e autoimunes e desordens metabólicas⁽¹⁸⁾. Além disso, estudos recentes trazem a infecção pelo retrovírus endógeno humano como um dos fatores envolvidos na etiopatogenia do transtorno. A integração deste vírus, ao genoma humano, conforme estudos prévios, tende a acarretar inúmeros transtornos distintos, a exemplo de esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e TDAH. Outrossim, este vírus apresenta grande responsividade a fatores ambientais⁽²¹⁾.

Alterações dopaminérgicas no córtex pré-frontal, relacionadas a controle de impulsos e regulação de comportamento alimentar, sugerem que os indivíduos com TDAH possuem um maior risco de desenvolver obesidade, na infância e adolescência. De mesmo modo, a obesidade pode exacerbar os sintomas de TDAH, sendo que em pacientes com esta associação o insucesso terapêutico é mais frequente⁽²²⁾.

Eixo intestino-cérebro

Uma das temáticas mais discutidas na atualidade é a presença de uma microbiota, transitória, ou não, localizada principalmente no intestino, a qual compõe um eixo bi-direcional com o sistema nervoso central⁽²³⁾. Nesse sentido, alterações na microbiota residente, também conhecidas como disbiose, levariam a uma maior predisposição ao desenvolvimento de transtornos de saúde, incluindo psiquiátricos, a exemplo do TDAH^(23, 24).

Dentre as possíveis alterações geradas pela disbiose, que influenciariam no desenvolvimento do TDAH, Sandgren e Brummer (2018), classificam como três as principais alterações. A primeira alteração estaria no metabolismo dos neurotransmissores, uma vez que a microbiota intestinal desempenha papel fundamental de neurotransmissores como serotonina e dopamina. A segunda teoria seria a da inflamação e resposta imune, na qual a disbiose pode originar uma resposta inflamatória crônica, capaz de alterar a plasticidade das sinapses e afetando a função do sistema nervoso central. A terceira seriam as deficiências nutricionais, uma vez que a microbiota é responsável pela síntese de nutrientes como a vitamina B6, importante para a produção de neurotransmissores que estariam relacionados ao TDAH⁽²⁵⁾.

A interação das alterações de microbiota com a origem do transtorno é referida como relacionada aos neuro moduladores serotonina e dopamina, ambos já previamente comprovados como pertencentes à neurobiologia do TDAH⁽²⁶⁾. Além disso, a microbiota intestinal, por via de comunicação neuro imune, influenciariam na funcionalidade e maturação de células imunológicas do SNC, a exemplo da micróglia.

Todavia, ainda existem impasses que impedem a concretização da teoria do envolvimento da microbiota na etiopatogenia do TDAH. Exemplo disso são a falta de estudos clínicos robustos em seres humanos, sendo que a maioria se trata de estudos animais, além disso, ainda não foi demonstrado um perfil específico de microbiota intestinal associado ao TDAH e, por fim, a interação entre a genética e a microbiota intestinal ainda não está totalmente elucidada, o que pode prejudicar a interpretação de dados⁽²⁷⁾.

NEUROBIOLOGIA, ALTERAÇÕES MORFOFUNCIONAIS, NEUROTRANSMISSORES E CIRCUITOS NEURAI ENVOVVIDOS NO TDAH

Neurotransmissores

Os principais neurotransmissores implicados na fisiopatologia do TDAH são as monoaminas dopamina e norepinefrina. Estes neurotransmissores desempenham um papel crucial na regulação da atenção, além do controle de impulsos e nas funções executivas do cérebro. As alterações nos níveis ou no funcionamento da dopamina e da norepinefrina têm sido associadas ao desenvolvimento da sintomatologia do transtorno⁽¹⁴⁾.

Os neurotransmissores categorizados como catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina), são produzidos e liberados por neurônios encontrados em regiões do sistema nervoso responsáveis pela regulação do movimento, do humor, da atenção e das funções viscerais. A ação das catecolaminas nos neurônios é finalizada pelo transporte seletivo destes neurotransmissores de volta para o terminal axonal do neurônio que as liberou. Quando já estão dentro do terminal, podem ser transportadas novamente para dentro de organelas – chamadas vesículas – a fim de serem reutilizadas, ou podem ser degradadas pela ação da enzima monoaminoxidase, a qual se encontra na membrana externa da mitocôndria⁽²⁸⁾.

No TDAH ocorre uma disfunção dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina no circuito córtex-límbico-estriatal. Dos principais sistemas neuromodulatórios do cérebro, serotonina, a dopamina e noradrenalina parecem desempenhar funções cruciais em diferentes formas de inibição comportamental. Além disso, um baixo tônus do neurotransmissor contribuiria no desenvolvimento de disfunção cognitiva e de função executiva no transtorno⁽²⁹⁾. Aspectos do comportamento do TDAH pode ser resultado de um desequilíbrio no sistema dopaminérgico dos circuitos neurais que envolvem o córtex pré-frontal⁽¹⁰⁾.

O transportador de dopamina regula a neurotransmissão de dopamina no sistema nervoso central, especialmente no córtex pré-frontal e amígdala⁽³⁰⁾. Assim, os fatores que modificam a transmissão dopaminérgica durante este período, poderia produzir alterações duradouras na conectividade funcional cortico-estriatal. Embora esta hipótese apresente um baixo suporte experimental, teorias sugerem que um estado deficiente de dopamina contribui para o TDAH⁽³¹⁾. Estudos levantam, com isso, a forma com a qual o uso de psicoestimulantes, a exemplo do metilfenidato, elevariam os níveis de dopamina extracelular. Os resultados até então encontrados demonstram que este efeito resulta de uma ligação da droga ao transportador de dopamina, inibindo, assim, a recaptação do neurotransmissor⁽³²⁾.

Atualmente, os receptores de dopamina estão classificados em dois subtipos distintos: D1, o qual inclui os receptores D1 e D5, de caráter excitatório, e, D2, o qual inclui os receptores D2 a D4, de caráter inibitório. Os locais de ligação de todos os receptores compreendem a via pós-sináptica, podendo, ainda, os receptores D2 e D3, estarem localizados na via pré-sináptica, sendo este último mais sensível a dopamina⁽³⁰⁾.

Drogas psicoestimulantes são utilizadas no tratamento de crianças e adolescentes desde a década de 1950. Medicamentos estimulantes têm provável efeito terapêutico aumentando as catecolaminas endógenas para produzir ações de ótima excitação dentro do córtex pré-frontal. Neste sentido, baixas doses de metilfenidato produzem um aumento de aproximadamente 400% nos níveis de noradrenalina e 200% de dopamina no córtex pré-frontal de roedores, enquanto efeitos modestos são observados na liberação de catecolaminas subcorticais⁽³³⁾. Drogas utilizadas no tratamento do transtorno, a exemplo do metilfenidato, atuam na neurotransmissão de catecolaminas. Baixas doses dessa medicação melhorariam significativamente a função cognitiva do córtex pré-frontal em modelos animais, e esta melhora pode ser devido a um bloqueio de dos receptores DRD1⁽³⁴⁾.

O uso de psicoestimulantes em ratos *knockout*, com ausência do gene que codifica o transportador DAT, causou elevação do tônus dopaminérgico, hiperatividade e diminuição da locomoção⁽³⁴⁾. Nesse sentido, o metilfenidato bloqueia o transportador DAT, aumentando os níveis de dopamina extracelular no córtex pré-frontal e no núcleo estriado, bem como aumentando as concentrações de norepinefrina no córtex pré-frontal e no hipocampo⁽³⁵⁾.

Foi relatado que a neurotransmissão serotoninérgica desempenha uma proeminente função no TDAH, inibindo a capacidade para reter a longo prazo uma resposta de estímulos afetivos carregados e a retenção da gratificação. Portanto, a serotonina estaria mais associada a inibição cognitiva do que motora no TDAH, ao contrário da ação dopaminérgica no transtorno⁽³⁶⁾.

É sabido que os neurotransmissores noradrenalina e dopamina são fundamentais para a função do córtex pré-frontal, pois se sabe que muitos efeitos anteriormente atribuídos somente à dopamina também envolvem a ação da noradrenalina. Por exemplo, baixas doses de metilfenidato têm maiores efeitos na liberação de noradrenalina do que de dopamina no córtex pré-frontal⁽³⁷⁾.

É sugerido um modelo relacionado com a exposição da noradrenalina no TDAH. De acordo com este modelo, a interação da noradrenalina e dopamina são cruciais na modulação de como o cérebro processa e reage aos estímulos externos. O modelo sugere que a noradrenalina está envolvida no recebimento e processamento do novo estímulo pela supressão da atividade espontânea dos neurônios do córtex pré-frontal, portanto aumentando a resposta destes neurotransmissores ao novo estímulo. A dopamina também inibe espontaneamente a atividade dos neurônios do córtex pré-frontal, mas ao contrário da noradrenalina, ela suprime respostas a novos estímulos⁽³⁸⁾.

Neurobiologia

Alterações morfofuncionais

O córtex pré-frontal apresenta grande relevância na neurobiologia do transtorno, uma vez que está interligado a áreas como núcleo caudado e cerebelo⁽¹⁴⁾. Aquela apresenta-se com volume e função reduzidos em portadores de TDAH, o que pode afetar a sua capacidade de regular a atenção e o comportamento. O córtex pré-frontal pode ser subdividido em três regiões: pré-frontal lateral e cingulado anterior – que participam no desempenho de tarefas cognitivas – e o pré-frontal ventromedial ou orbitofrontal que está relacionado à emoção. Tanto o córtex pré-frontal lateral quanto o ventromedial desempenham funções de inibição e controle⁽⁶⁾.

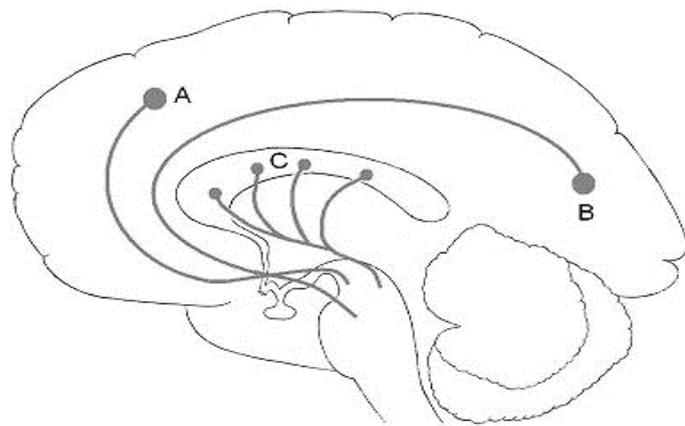
As áreas corticais laterais são ativadas quando a decisão envolve estímulos cognitivos sem conteúdo emocional, e as áreas ventromediais são ativadas quando a decisão é baseada em informação afetiva. Nesse sentido, vale destacar que as regiões fronto-límbicas orbito-mediais e ventromediais paralímbicas fazem parte dos denominados mecanismos anormais de recompensa, os quais envolvem incentivos e motivação⁽²²⁾. A **Figura 1** aponta, esquematicamente, as principais vias de conexão neurológicas responsáveis pela neurobiologia do TDAH.

Além disso, o corpo estriado, que está interligado com o córtex pré-frontal, também está envolvido na regulação da atenção e do comportamento. Alterações nesta região também são citadas como associadas ao TDAH. Por fim, o cerebelo, interligado ao córtex pré-frontal e núcleos caudados, intimamente envolvido com a coordenação motora. Em geral, as alterações nestas regiões cerebrais podem perturbar os circuitos neurais envolvidos na regulação da atenção e no controle do comportamento, contribuindo para a sintomatologia base do TDAH⁽¹⁴⁾.

O tálamo é responsável pela seleção de estímulos externos a serem processados pelo córtex, formando assim o circuito tálamo-cortical, onde ocorre a formação do foco atencional. Este circuito abrange tanto a via mesocortical quanto a mesotalâmica. É visto que a via mesocortical na presença

de baixos níveis de dopamina estaria relacionada à desatenção. Por outro lado, a hiperatividade pode ser compreendida devido ao descontrole da atividade dopaminérgica nigro-estriatal⁽⁶⁾.

Figura 1. Esquema das principais vias envolvidas na neurobiologia do TDAH



A) Sistema Dopaminérgico correspondente ao Sistema Atencional Anterior bem como inibição comportamental e desempenho das funções executivas B) Sistema Noradrenérgico relacionado ao Sistema Atencional Posterior responsável pela atenção seletiva C) Sistema Dopaminérgico na Via Nigro-Estriatal.

Fonte: do próprio autor (2024).

Conforme é sugerido em estudos, a via mais aceita, de acordo com a literatura, para explicar a etiopatogenia do transtorno estaria relacionada a reduzidos níveis extracelulares de dopamina. Esta deficiência poderia resultar de expressão aumentada do transportador DAT1, da síntese de dopamina prejudicada, da sua liberação diminuída, ou de alterações na regulação da dopamina extracelular através de aferências de glutamato do córtex pré-frontal, hipocampo, ou amígdala⁽³⁹⁾.

A função prejudicada do sistema de dopamina no córtex mesolímbico pode causar sintomas de TDAH de aversão de demora, hiperatividade em um ambiente familiar, impulsividade, atenção contínua deficiente, variabilidade de comportamentos aumentada e fracasso para extinção de comportamentos previamente adquiridos⁽⁴⁰⁾.

A via dopaminérgica nigroestriatal, comum a alguns transtornos neuropsiquiátricos, é projetada da substância negra até os núcleos da base, ou, núcleo estriado. Um dos meios para se certificar que a substância *nigra* participa diretamente do circuito tálamo-cortical, são os experimentos histoquímicos, que mostraram que a substância *nigra* projeta neurônios dopaminérgicos na via mesotalâmica em direção a núcleos talâmicos, e assim, consolida o foco de atenção. Ainda neste contexto pode-se citar os DRD4, que na presença de cálcio e potássio, inibem os núcleos talâmicos. Aquela, uma vez que faz parte do sistema extrapiramidal, auxilia no processo de regulação de movimentos⁽⁴¹⁾.

Além disso, destacam-se disfunções cerebelares, as quais refletem além das atividades motoras, em transtornos do neurodesenvolvimento como o TDAH. Com isso, estudo em modelo animal demonstrou a presença de hiperatividade posterior a dano cerebelar pós-natal precoce⁽⁴²⁾. Destaca-se, ainda, a presença de alterações cerebelares relacionadas ao fator socioeconômico da família de crianças afetadas pelo TDAH, sendo constatado, em estudo, que o volume subcortical no cerebelo esquerdo, no cerebelo direito e no caudado direito mediava estatisticamente a relação entre o baixo nível de educação social e a presença de TDAH nas crianças⁽⁴³⁾.

Sabe-se que a maturação neural do encéfalo ocorre da parte posterior para a anterior. Por esse motivo é aceitável certo nível de hiperatividade pura em crianças sem lesão até aproximadamente cinco anos, quando esta região estará totalmente mielinizada na região pré-frontal – também chamado o “freio motor”⁽⁴⁴⁾.

Foram realizados estudos a fim de formular hipóteses explicativas para o papel dos receptores alfa-adrenérgicos no TDAH, as quais serão explicadas a seguir. Vale ressaltar que, uma disfunção em qualquer uma dessas áreas acarretará sintomas desse transtorno. O *locus ceruleus* funciona processando seletivamente as informações recebidas, desempenhando, portanto, um importante papel na atenção. Ele possui receptores alfa-adrenérgicos, os quais modulam a resposta dessa estrutura aos distratores internos e externos⁽⁴⁵⁾. Caso esses receptores estejam disfuncionais, o *locus ceruleus* reagirá a qualquer estímulo, sem que haja uma seleção, causando desatenção.

O córtex parietal posterior através de fibras noradrenérgicas procedentes do *locus ceruleus*, as quais, quando estimuladas, mantém o córtex parietal posterior pronto para responder a novos estímulos. Neurônios noradrenérgicos localizados no córtex pré-frontal estimulariam esta região a processar estímulos relevantes, inibir estímulos irrelevantes e restringir o comportamento hiperativo⁽⁴⁶⁾.

Uma tentativa de explicar a neurobiologia do TDAH, através de teorias anatomofuncionais, descreve disfunções nas áreas frontais e suas conexões subcorticais no sistema límbico, nos dando apenas um sistema atencional, o qual foi comprovado não ser o suficiente para explicar todos os casos de TDAH. Estudos mais recentes completam essa teoria ao incluírem dois sistemas atencionais: um anterior, que parece ser dopaminérgico e envolve a região pré-frontal e suas conexões subcorticais – controle inibitório e funções executivas – e outro posterior, provavelmente noradrenérgico – regula a atenção seletiva. Revisões demonstraram que as conexões pré-fronto-parietais, que ligam o sistema atencional anterior ao posterior, dão suporte anatomofuncional para a memória de trabalho⁽⁴⁷⁾.

A rede de atenção vigilante se trata de uma rede neural responsável pela manutenção do foco da atenção em estímulos ou tarefas desinteressantes. Em pacientes com TDAH, essa rede é frequentemente prejudicada, levando a déficits na atenção sustentada. Um estudo avaliou, em estado de repouso, ressonâncias magnéticas de pacientes com TDAH e sem o transtorno, a fim de avaliar a conectividade funcional de regiões envolvida no sistema de atenção vigilante, as quais são a junção temporoparietal direita, o córtex cingulado anterior dorsal, o lóbulo parietal inferior, o lóbulo parietal superior, o sulco intraparietal, os campos oculares frontais e os campos oculares suplementares. Com isso, percebeu-se que a rede de pacientes com TDAH era menor, e apresentava subredes não conectadas entre si. O que demonstra, logo, uma alteração na capacidade de foco, nos portadores TDAH, em tarefas que lhe parecerem desinteressantes⁽⁴⁸⁾.

Estudos de neuroimagem no TDAH questionam se alterações cerebrais estariam envolvidas na etiopatogenia do transtorno, ou, se estas se apresentam como consequências de conviver com a patologia, como uma tentativa de compensação, aliada a fatores epigenéticos⁽⁴⁹⁾. Uma das descobertas foi que, mesmo em pacientes com o mesmo diagnóstico de TDAH e com uma apresentação clínica aparentemente homogênea, ocorreram diferentes respostas ao tratamento medicamentoso do transtorno, o que se deve a alterações vistas particularmente na neuroimagem⁽¹²⁾.

Outros funcionais e estruturais de neuroimagem relacionados ao TDAH mostraram este ser um transtorno multifacetado, acometendo diversas áreas cerebrais, a exemplo de redução nos volumes de regiões subcorticais do cérebro, como *accumbens*, amígdala, caudado, hipocampo, putâmen e volume intracraniano⁽⁴⁸⁾. Logo, ainda estão presentes divergências nesses tipos de estudos até então publicados, visto que, são raros os casos que apresentem concordância com os demais. Tal fator impossibilita uma certeza acerca da existência de alterações cerebrais patognomônicas do transtorno.

CONCLUSÃO

Embora a etiologia exata do desenvolvimento do TDAH ainda não tenha sido estabelecida, dados apontam grande influência multifatorial, em constantes interações entre ambiente e fatores genéticos, na etiologia do transtorno. O conhecimento da “causa” é essencial, e ainda não elucidado totalmente, podendo conduzir a um diagnóstico precoce, com intervenções específicas, além de um tratamento direcionado ao TDAH. Esses fatores influenciam, posteriormente na vida social, afetiva, escolar, acadêmica e profissional dos portadores do transtorno nas mais diversas fases de suas vidas. Existem fatores que estão fortemente envolvidos e já foram comprovados em diversos estudos, como: fatores ambientais (tabagismo materno, lesões cerebrais, obesidade), genéticos (*DAT1*, *DRD4*, *DRD5*), neurobiológicos (disfunção nos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina), além de alterações morfofuncionais. Destacam-se, também, os efeitos do eixo intestino-cérebro nesse contexto. Assim, de acordo com o aspecto multifatorial da doença, faz-se necessário um maior número de estudos para que mais informações pertinentes acerca da etiologia possam ser conhecidas, a fim de que seja realizada intervenção precoce.

Contribuição dos autores

Autor 1: contribuiu substancialmente no planejamento do estudo (1), e na obtenção e interpretação dos dados (2).

Autor 2: contribuiu na revisão crítica e aprovação final dos dados (2), assim como na obtenção e interpretação dos dados (1).

Autor 3: contribuiu substancialmente no planejamento do estudo (1), e na obtenção e interpretação dos dados (2).

Autor 4: contribuiu na redação da versão final a ser publicada (3).

Autor 5: contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo (1).

Autor 6: contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo (1), além da revisão crítica e aprovação final da versão publicada (3).

Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses

REFERÊNCIAS

1. Crippa JA de S. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM -5 -TR*. 5, texto revisado. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA; 2023.
2. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-deficit/hyperactivity disorder-a current overview. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(9):149–58.
3. Breaux R, Dvorsky MR, Marsh NP, Green CD, Cash AR, Shroff DM, et al. Prospective impact of COVID-19 on mental health functioning in adolescents with and without ADHD: protective role of emotion regulation abilities. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2021;62(9):1132–9.
4. Widding-Havneraas T, Markussen S, Elwert F, Lyhmann I, Bjelland I, Halmøy A, et al. Geographical variation in ADHD: do diagnoses reflect symptom levels? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;(9): 1795-1803. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-022-01996-7>.
5. Haddad AH, Yazigi L, Resende AC, Areco KCN, Semer NL, Neto FL. Personality impairment in children and adolescents with ADHD. *Paideia*. 2021;31(2013):1–9.

6. Schwörer MC, Reinelt T, Petermann F, Petermann U. Influence of executive functions on the self-reported health-related quality of life of children with ADHD. *Qual Life Res.* 2020;29(5):1183–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02394-4>.
7. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):562–75.
8. Bull-Larsen S, Hasan Mohajeri M. The potential influence of the bacterial microbiome on the development and progression of adhd. *Nutrients.* 2019;11(11).
9. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>.
10. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;182(7):22–34.
11. Micoulaud-Franchi JA, Lopez R, Cermolacce M, Vaillant F, Péri P, Boyer L, et al. Sensory Gating Capacity and Attentional Function in Adults With ADHD: A Preliminary Neurophysiological and Neuropsychological Study. *J Atten Disord.* 2019;23(10):1199–209.
12. Chiarenza GA, Pérez-Elvira R. State of the art and new directions of Quantitative Electroencephalography use in Differential Diagnosis of ADHD. *Rev Psicol Clin con Ninos y Adolesc.* 2022;9(3):1–6.
13. Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(4).
14. Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: A Review. *Curr Dev Disord Reports.* 2019;6(4):235–40.
15. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009;126(1):51–90.
16. Faraone S V., Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(11).
17. Srivastav S, Walitza S, Grünblatt E. Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2018;10(1):49–63.
18. Millichap JG. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2014;358–365.
19. Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Suren P, Magnus P, et al. Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics.* 2017;139(2).
20. Taylor MR, Carrasco K, Carrasco A, Basu A. Tobacco and ADHD: A Role of MAO-Inhibition in Nicotine Dependence and Alleviation of ADHD Symptoms. *Front Neurosci.* 2022;16(4).
21. Chiara C, Bernanda PM, Claudia M, Elisa D, Tony MM, Valentina R, et al. The decrease in human endogenous retrovirus-H activity runs in parallel with improvement in ADHD symptoms in patients undergoing methylphenidate therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–12.
22. Cortese S. The association between ADHD and obesity: Intriguing, progressively more investigated, but still puzzling. *Brain Sci.* 2019;9(10).
23. Checa-ros A, Jer A, Molina-carballo A, Campoy C, Muñoz-hoyos A. Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2021;13(1):249.
24. Hiergeist A, Gessner J, Gessner A. Current Limitations for the Assessment of the Role of the Gut

- Microbiome for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Psychiatry*. 2020;(6):11-26.
25. Sandgren AM, Brummer RJM. ADHD-originating in the gut? The emergence of a new explanatory model. *Med Hypotheses*. 2018;120(August):135–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.022>.
 26. Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, Stollstorff M, Narasimhan G. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: Implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Med Microbiol*. 2020;69(1):14–24.
 27. Dam SA, Mostert JC, Szopinska-Tokov JW, Bloemendaal M, Amato M, Arias-Vasquez A. The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(3):407–31.
 28. Cannon Homaei S, Barone H, Kleppe R, Betari N, Reif A, Haavik J. ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132(8):838–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.012>.
 29. Cupertino RB, Schuch JB, Bandeira CE, da Silva BS, Rovaris DL, Kappel DB, et al. Replicated association of Synaptotagmin (SYT1) with ADHD and its broader influence in externalizing behaviors. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017;27(3):239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.007>.
 30. Dela Peña I, Gevorkiana R, Shi WX. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2015;764:562–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.07.044>.
 31. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate Preferentially Increases Catecholamine Neurotransmission within the Prefrontal Cortex at Low Doses that Enhance Cognitive Function. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1111–20.
 32. Regan SL, Williams MT, Vorhees C V. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:621–37.
 33. Fuermaier ABM, Tucha O, Koerts J, Tucha L, Thome J, Faltraco F. Feigning ADHD and stimulant misuse among Dutch university students. *J Neural Transm*. 2021;128(7):1079–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02296-7>.
 34. Pitzianti MB, Spiridigliozzi S, Bartolucci E, Esposito S, Pasini A. New Insights on the Effects of Methylphenidate in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11(9):1–9.
 35. Kanarik M, Grimm O, Mota NR, Reif A, Harro J. ADHD co-morbidities: A review of implication of gene x environment effects with dopamine-related genes. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022;139(6):104757. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104757>.
 36. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1385–90.
 37. Di Miceli M, Derf A, Gronier B. Consequences of Acute or Chronic Methylphenidate Exposure Using Ex Vivo Neurochemistry and In Vivo Electrophysiology in the Prefrontal Cortex and Striatum of Rats. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
 38. Florán B, Florán L, Erlij D, Aceves J. Activation of dopamine D4 receptors modulates [3H]GABA release in slices of the rat thalamic reticular nucleus. *Neuropharmacology*. 2004;46(4):497–503.
 39. Bruchhage MMK, Bucci MP, Becker EBE. Cerebellar involvement in autism and ADHD. 1st ed. Vol. 155, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 61–72 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00004-4>.
 40. Nguyen TQ, Cutting LE. Commentary: Dimensionality in environmental adversity, mechanisms of emotional socialization, and children's characteristics and cognitive growth – a reflection on Miller et al. (2020). *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2021;62(4):392–5.

41. Gerván P, Soltész P, Filep O, Berencsi A, Kovács I. Posterior-anterior brain maturation reflected in perceptual, motor and cognitive performance. *Front Psychol.* 2017;8(5):1–10.
42. Galgani A, Bartolini E, D'Amora M, Faraguna U, Giorgi FS. The Central Noradrenergic System in Neurodevelopmental Disorders: Merging Experimental and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6).
43. Shirama A, Takeda T, Ohta H, Iwanami A, Toda S, Kato N. Atypical alert state control in adult patients with ADHD: A pupillometry study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244662>.
44. Levy F, Farrow M. Working Memory in ADHD: Prefrontal/Parietal Connections. *Curr Drug Targets.* 2005;2(4):347–52.
45. Zepf FD, Bubbenzer-Busch S, Runions KC, Rao P, Wong JWY, Mahfouda S, et al. Functional connectivity of the vigilant-attention network in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Cogn.* 2019;131(6):56–65.
46. Sánchez-Mora C, Soler Artigas M, Garcia-Martínez I, Pagerols M, Rovira P, Richarte V, et al. Epigenetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(5):890–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0297-0>.
47. Eric C. Meyers, Bleyda R. Solorzano, Justin James, Patrick D. Ganzer, Elaine S., Robert L. Rennaker MPK and SH. Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Physiol Behav.* 2018;176(1):100–106.
48. Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(4):399–405.
49. Samea F, Soluki S, Nejati V, Zarei M, Cortese S, Eickhoff SB, et al. Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;100(2):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.011>.