ENCICLOPÉDIA
sobre o Desenvolvimento
na Primeira Infância

TDAH e Neurociência

Samuele Cortese, MD, PhD[1], Franciso Xavier Castellanos, MD[2]

NYU Langone Medical Center Child Study Center, EUA[1,2], Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, EUA[2]

Dezembro 2010

Introdução

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é uma doença neuropsiquiátrica altamente predominante na infância. Estima-se que ela atinge de 3 a 7% das crianças em idade escolar no mundo todo.[1] Em razão dos sintomas do TDAH e das comorbidades psiquiátricas frequentemente associadas, as pessoas com esse transtorno correm o risco de conflitos familiares, relações complicadas com seus pares e fracassos escolares ou profissionais. Em consequência, o TDAH representa uma carga enorme para a sociedade.[2]

Problemas

- Atualmente, o TDAH é diagnosticado segundo um conjunto de critérios comportamentais;[1] essa “subjetividade” no diagnóstico provoca controvérsias.
- A apresentação clínica dos sujeitos com TDAH pode variar, causando confusão nas instituições clínicas e de pesquisa.
- A classificação atual não leva em conta as variações dos sintomas que se manifestam durante o desenvolvimento.
- Atualmente, não existe nenhum tratamento curativo no longo prazo.[3]

©2010-2026 ABILIO | HIPERATIVIDADE E DÉFICIT DE ATENÇÃO (TDAH)

Do que se trata

As descobertas no campo emergente da neurociência pediátrica são indispensáveis para passar de uma classificação baseada na descrição clínica dos sintomas para um modelo baseado nas causas do transtorno. Modelos mecanicistas desse tipo são suscetíveis de levar a uma caracterização objetiva dos pacientes com uma definição mais precisa dos subtipos de TDAH e com o eventual desenvolvimento de tratamentos eficazes fundamentados na fisiopatologia.

Contexto da pesquisa

As contribuições mais frutíferas para a compreensão do TDAH devem provavelmente derivar de uma rede de pesquisa translacional multidisciplinar incluindo fisiologia, psicologia, neurologia, psiquiatria, bioinformática, neurogenética, biologia celular e molecular, e neurociência dos sistemas.

Questões-chave para a pesquisa

Entre aquelas que podem ser objeto de pesquisas por métodos neurocientíficos, as seguintes questões são cruciais:

- O cérebro das pessoas que sofrem de TDAH é morfologicamente diferente daquele de sujeitos-referência não portadores desse transtorno?
- O cérebro das pessoas que sofrem de TDAH funciona de maneira diferente?
- A neuroquímica do cérebro é diferente em caso de TDAH?
- Quais são as causas das prováveis disfunções?
- Quais são os caminhos desenvolvimentais das anomalias cerebrais?

Resultados recentes da pesquisa

O cérebro das pessoas que sofrem de TDAH é morfologicamente diferente?

Os primeiros estudos por IRM (imagiologia por ressonância magnética) estrutural mostraram várias diferenças morfológicas significativas entre os cérebros dos sujeitos com TDAH e aqueles de sujeitos-referência, embora os resultados não terem sido sempre coerentes entre si.[4] Uma meta-análise[5] mostrou que as áreas do cérebro que apresentam as maiores reduções de área ou de volume nos sujeitos com TDAH, quando comparados com sujeitos-referência, incluem algumas

regiões especificamente envolvidas no controle e na organização dos movimentos, bem como todo o volume de hemisfério cerebral direito. Contudo, a maioria dos estudos era baseada na abordagem de uma área de interesse específica e se concentrou em poucas estruturas cerebrais relativamente fáceis de medir. Uma meta-análise mais recente[6] de estudos *morfométricos voxel a voxel* (sem viés no plano espacial) revelou que somente a perda de volume do putâmen direito era significativa em todos os estudos, embora essa conclusão permaneça provisória em vista do número limitado (sete) de estudos disponíveis. Mais recentemente, foram examinados aspectos antes despercebidos tais como a espessura, a curvatura, a profundidade das circunvoluções do cérebro, e a forma das estruturas cerebrais. Foram relatados um padrão atípico da superfície e uma diminuição de sua extensão, assim como anomalias na forma de certas estruturas pouco exploradas em estudos anteriores, como o *sistema límbico* e o *tálamo*.[7]

Finalmente, estudos recentes por *imagiologia de tensor de difusão*, técnica que possibilita uma exploração quantitativa da substância branca, mostram uma alteração da conectividade estrutural nas vias que ligam o *córtex pré-frontal* direito aos *gânglios basais* assim como nas vias que ligam o *giro cingulado* ao *córtex entorrinal*.[8]

O cérebro das pessoas que sofrem de TDAH funciona de maneira diferente?

A literatura sobre imagiologia médica funcional em TDAH é extensa demais para ser analisada aqui de forma sistemática. Relatamos a seguir os resultados das principais revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis.

O conjunto de resultados[9] dos estudos realizados com IRM funcional mostra uma hipoatividade frontal afetando várias regiões do córtex (*córtex anterior cingulado*, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal inferior e córtex orbitofrontal), e certas áreas relacionadas (tais como partes dos gânglios basais, do tálamo e do *córtex parietal*). É interessante observar que, em geral, esses resultados refletem as partes anatômicas envolvidas nos estudos por imagiologia estrutural.

Uma meta-análise de estudos por *EEG* quantitativo mostrou um aumento das *ondas teta* e uma diminuição das *ondas beta* nas pessoas com TDAH quando comparadas com sujeitos-referência.[10] O resultado mais coerente dos estudos com *potencial relacionado a evento* (ERP) é uma redução do *potencial P3 posterior* para uma tarefa auditiva *"oddball"* (ou estímulo discordante).[11] Em conjunto, os resultados funcionais e estruturais sugerem anomalias espalhadas abrangendo

múltiplas estruturas do cérebro.

De fato, os pesquisadores no campo do TDAH se concentram atualmente no estudo das disfunções das *redes neuronais distribuídas*. Uma abordagem relativamente nova, que avalia a conectividade funcional em repouso e durante a execução de uma tarefa, parece ser especialmente promissora para entender melhor as anomalias complexas dessas redes presumivelmente por trás do TDAH.[12] Evidências preliminares sustentam a hipótese chamada de interferência do modo padrão no TDAH, segundo a qual uma modulação ineficiente das flutuações padrões da rede interfere com o funcionamento ótimo dos circuitos neuronais que sustentam a execução das tarefas ativas.[13]

A neuroquímica do cérebro é diferente em caso de TDAH?

A convergência das informações genéticas, neuropsicofarmacológicas, de *neuroimagiologia* e do modelo animal sugerem que vários sistemas neurotransmissores (como os sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e, possivelmente, colinérgico nicotínico) estão envolvidos na patofisiologia do TDAH.[14]

Estudos espectroscópicos preliminares relataram alterações da proporção entre a *creatina* e diversos neurotransmissores (compostos da colina, o N-acetil-aspartate e o glutamato/ glutamina [um regulador da *dopamina*]).[15]

Quais são as causas das prováveis disfunções?

O TDAH é um transtorno altamente hereditário (hereditariedade ~0,76).[16] Todavia, os resultados dos estudos genéticos foram até agora decepcionantes. Uma meta-análise de análises em escala de genoma só encontrou uma ligação significativa para uma região do cromossomo 16, sugerindo que não deve existir influência de vários genes com efeito moderadamente importante.[17] Uma meta-análise recente de estudos de associação sobre o genoma inteiro não conseguiu encontrar associações significativas.[18] Algumas meta-análises confirmaram uma contribuição pequena porém significativa de vários genes candidatos únicos ligados principalmente ao sistema dopaminérgico (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B e SNAP25), mas os resultados são inconsistentes para muito outros genes candidatos.[19] Recentemente, o papel potencial de um novo gene, a latrofilina 3 (LPHN3) foi evidenciado por uma associação e uma ligação significativa em todo o genoma, caracterizada por clonagem posicional e replicações múltiplas.[20,21]

Entre diversos fatores de risco ambientais candidatos para o TDAH, uma revisão sistemática recente[22] confirmou um papel plausível da prematuridade e do tabagismo maternal durante a gravidez.

Quais são os caminhos desenvolvimentais das anomalias cerebrais?

Um estudo longitudinal recente relatou um atraso de cerca de três anos na maturação do cérebro em caso de TDAH. Um TDAH persistente foi caracterizado por uma trajetória desenvolvimental anormal, enquanto que a remissão tendia a ser associada à normalização das deficiências anatômicas.[7]

Lacunas da pesquisa

- Como as anomalias estruturais e funcionais da conectividade estão relacionadas?
- Em que etapas do desenvolvimento os distúrbios das redes neuronais aparecem e se manifestam claramente?
- É possível identificar fatores genéticos com pequenos efeitos se juntarmos amostras adequadamente grandes? Quais seriam os fenótipos relevantes para essas abordagens em larga escala?
- Quais são os papeis dos fatores genéticos além dos *polimorfismos de nucleotídeo simples*? Um estudo recente descobriu um aumento das *variações do número de cópias* (VNC) no TDAH.[23] Essas variações estruturais no ADN, tais como inserções, deleções e duplicações, ocorrem frequentemente na população, porém sua importância clínica específica continua incerta.
- Qual é a melhor maneira de compreender as interações entre genes e variáveis ambientais (biológicas e psicossociais)?
- Como os diversos fatores etiológicos levam a anomalias neuronais?
- Quais são os efeitos benéficos potenciais das intervenções baseadas na patofisiologia? Por exemplo, o neurofeedback[24] e, em menor medida, a estimulação magnética transcrâniana[25] constituem abordagens promissoras, ainda que mais evidências sejam necessárias.

Conclusões

As informações fornecidas pelas neurociências mostraram de forma inequívoca que os cérebros das crianças com TDAH são diferentes daqueles de crianças-referência. Mais recentemente, a pesquisa sobre as bases neurobiológicas do TDAH mudou de um modelo baseado em diferenças regionais do cérebro para um contexto caracterizado por uma conectividade alterada entre várias áreas. Atualmente, estamos ainda conseguindo informações principalmente sobre elementos individuais dessas redes. Em um futuro próximo, precisamos entender melhor como esses elementos se encaixam uns nos outros.

Embora ainda existam obstáculos técnicos e metodológicos, descobrimos também as bases genéticas das disfunções observadas e os possíveis fatores ambientais que interagem, de forma complexa, com essas bases genéticas.

Estudos longitudinais, caros e cheios de desafios, começaram a dar uma ideia dos caminhos desenvolvimentais das anomalias cerebrais e de sua relação com os sintomas do TDAH. À medida que esses elementos ficarem mais claros, os especialistas estarão mais aptos a elaborar intervenções fundamentadas na etiopatofisiologia do TDAH, com a possibilidade de uma eficácia no longo prazo.

Implicações para os pais, os serviços e as políticas

Embora as neurociências tenham ajudado os progressos da etiopatofisiologia do TDAH, ainda não encontramos nenhum marcador neurobiológico que seja ao mesmo tempo sensível e específico. Por isso, os pais devem estar cientes que o diagnóstico desse transtorno ainda está baseado em critérios comportamentais.

Contudo, a verdadeira explosão das pesquisas sobre o TDAH, sustentada nas neurociências e em combinação com os rápidos progressos tecnológicos, tornará os próximos anos emocionantes e frutíferos no tocante à compreensão desse transtorno. Futuros testes neurobiológicos elaborados para diagnosticar o TDAH não vão substituir a avaliação clínica. Entretanto, em um futuro próximo, os serviços terão de integrar métodos das neurociências na sua prática clínica. Os pesquisadores das áreas da imagiologia médica e da genética terão de criar grandes redes para enfrentar os futuros desafios da pesquisa. Com toda certeza, será necessário um financiamento substancial para apoiar esses trabalhos, mas esperamos que os resultados potenciais e suas consequências em termos de saúde pública irão justificar os custos econômicos.

Referências

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR).* 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.
4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics* 1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.
9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.
11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.
12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.
13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.
14. Russell VA. Reprint of “Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder”. *Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.
15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.
16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America* 2010;33:159-180.
17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.
18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov

A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49:884-897.

19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.
20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.
21. Ribasés M,Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M.Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.
22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.
23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.
24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treaArns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.
25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.