



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ANTONIO IGOR DUARTE BRAZ

**A ASSINATURA NEUROBIOLÓGICA DO ESTADO DE RISCO DO TRANSTORNO
DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE (TDAH)**

Porto Alegre

2024

ANTONIO IGOR DUARTE BRAZ

A ASSINATURA NEUROBIOLÓGICA DO ESTADO DE RISCO DO TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE (TDAH)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador(a): Arthur Caye

Coorientador(a): Luís Augusto Rohde

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Duarte, Igor
A ASSINATURA NEUROBIOLÓGICA DO ESTADO DE RISCO DO
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE (TDAH) / Igor Duarte. --
2024.

84 f.

Orientador: Arthur Caye.

Coorientador: Luis Augusto Rohde.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Transtorno de Déficit de Atenção e
Hiperatividade/Impulsividade (TDAH). 2. biomarcadores.
3. desenho de estudo informado por risco. 4. bases
neurobiológicas. 5. Aprendizado de máquina. I. Caye,
Arthur, orient. II. Rohde, Luis Augusto, coorient.
III. Título.

ANTONIO IGOR DUARTE BRAZ

A ASSINATURA NEUROBIOLÓGICA DO ESTADO DE RISCO DO TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE (TDAH)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovado em: 31 de maio de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Luciana Tovo Rodrigues
Universidade Federal de Pelotas

Dr. Luis Carlos Farhat
Universidade de São Paulo

Dr. Eugenio Horacio Grevet
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Arthur Caye (Orientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Luis Augusto Rohde (Coorientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*À Emanuela, minha parceira, fonte de
inspiração, alegria e de amor. Sua presença
tornou tudo possível.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos avós, que, apesar da distância que nos separa e do aperto no coração que ela traz, nunca deixaram de me oferecer seu suporte e amor incondicionais.

À minha mãe, que sempre esteve ao meu lado independente da situação.

Aos meus irmãos, por serem fontes de inspiração e orgulho na minha vida.

Ao professor Arthur Caye, por ser uma referência profissional, exemplo de competência e por acreditar no meu potencial.

Ao professor Luis Augusto Rohde, por ser um exemplo de seriedade e pela parceria ao longo deste processo.

À todos os profissionais que fazem parte do PPG de psiquiatria, pela acolhida, excelência profissional e ajuda.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Embora diversas alterações neurobiológicas sejam consistentemente documentadas entre pacientes com TDAH quando comparados com controles, tamanhos de efeito pequenos determinam um grande grau de sobreposição entre os grupos e limitam a aplicabilidade clínica de biomarcadores diagnósticos. No presente estudo, buscamos abordar essa limitação da literatura ao enriquecer um desenho caso-controle usual com uma informação adicional – a probabilidade, entre os controles, de um diagnóstico de TDAH futuro, conforme um modelo de risco multivariado validado na literatura. A amostra compreendeu 2.511 crianças e adolescentes brasileiros, com idades entre 6 e 14 anos, oriundos de uma coorte de base populacional. Avaliamos comparativamente as medidas de escores de risco poligênicos, volumes subcorticais e função executiva entre participantes com e sem TDAH, além de diferenciar o grupo sem TDAH em subgrupos de baixo e alto risco para a condição. Replicando achados da literatura internacional, nossos resultados demonstraram que, comparativamente ao grupo não afetado, crianças e adolescentes com TDAH tiveram escores de risco poligênico mais elevados, volumes subcorticais reduzidos e desempenho inferior em testes de função executiva quando comparados aos controles, ainda que com tamanhos de efeito pequenos e alto grau de sobreposição entre os grupos. A segmentação do grupo de controle em subgrupos de baixo e alto risco revelou diferenças mais acentuadas, aproximadamente dobrando a área de não-sobreposição para as três medidas neurobiológicas analisadas entre o grupo de baixo risco e os demais grupos. Adicionalmente, observou-se que, ao controlar os resultados pelo número de sintomas de TDAH, as diferenças entre casos e controles se dissiparam, enquanto as análises que levaram em conta o risco mantiveram sua significância estatística. Isso sugere que a abordagem enriquecida por risco pode ser mais informativa do que estudos caso-controle tradicionais na identificação de biomarcadores e da fisiologia do TDAH, e que esta informação não seria um artefato decorrente da dimensionalidade do transtorno. Indivíduos sem diagnóstico, mas classificados como de alto risco, não apresentaram variações significativas nas métricas avaliadas em comparação aos indivíduos com TDAH. Concluímos que um desenho de estudo informado por risco oferece uma estratégia promissora para a identificação de biomarcadores para o TDAH, fornecendo um modelo para avaliar contrastes semelhantes em outros distúrbios mentais. Pesquisas futuras deverão investigar fatores ambientais e biológicos adicionais que contribuem para o risco e resiliência associados ao fenótipo completo.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade (TDAH); biomarcadores; desenho de estudo informado por risco; bases neurobiológicas.

ABSTRACT

Although several neurobiological alterations are consistently documented among ADHD patients when compared to controls, small effect sizes determine a large degree of overlap between the groups and limit the clinical applicability of diagnostic biomarkers. In the present study, we sought to address this limitation in the literature by enriching a usual case-control design with an additional piece of information - the probability, among the controls, of a future ADHD diagnosis, according to a multivariate risk model validated in the literature. The sample comprised 2,511 Brazilian children and adolescents, aged between 6 and 14, from a population-based cohort. We comparatively assessed measures of polygenic risk scores, subcortical volumes and executive function between participants with and without ADHD, as well as differentiating the group without ADHD into low- and high-risk subgroups for the condition. Replicating findings from international literature, our results showed that, compared to the unaffected group, children and adolescents with ADHD had higher polygenic risk scores, reduced subcortical volumes and lower performance on executive function tests when compared to controls, albeit with small effect sizes and a high degree of overlap between the groups. Segmenting the control group into low- and high-risk subgroups revealed more marked differences, approximately doubling the area of non-overlap for the three neurobiological measures analyzed between the low-risk group and the other groups. Additionally, it was observed that when controlling the results for the number of ADHD symptoms, the differences between cases and controls dissipated, while the analyses that took risk into account maintained their statistical significance. This indicates that the risk-enriched approach may be more informative than traditional case-control studies in identifying ADHD biomarkers and pathophysiology, and that this information is not simply an artifact of the dimensionality of the disorder. Individuals without a diagnosis, but classified as high risk, did not show significant variations in the metrics assessed compared to individuals with ADHD. We conclude that a risk-informed study design offers a promising strategy for identifying biomarkers for ADHD, providing a model for evaluating similar contrasts in other mental disorders. The inclusion of risk burden in control participants has been shown to reduce heterogeneity among unaffected individuals in case-control investigations. Future research should investigate additional environmental and biological factors that contribute to the risk and resilience associated with the full phenotype.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); biomarkers; risk-informed design; neurobiological bases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Workflow de análise de dados do estudo.....	24
Figura 2 - Tamanhos de efeito do d de Cohen para os volumes subcorticais e o volume intracraniano total (ICV) para as coortes de TDAH e TEA em comparação com os controles. Figura retirada de Hoogman et al. (2019).....	17
Figura 3 - Resultado da validação externa da calculadora de risco de Caye et. al 2019.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFC	Análise Fatorial Confirmatória
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CISM	Centro de Inovação e Pesquisa em Saúde Mental
DAWBA	Development and Well-Being Assessment
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
INPD	Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento para Crianças e Adolescentes
MRI	Imagem por Ressonância Magnética
TOD	Transtorno Opositivo-Desafiador
PGS	Escores Poligênico
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
TA	Tarefas de Antecipação Temporal
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
WISC-III	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, Terceira Edição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 JUSTIFICATIVA.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade.....	6
2.2 Risco predito para TDAH.....	10
2.3 Biomarcadores em psiquiatria.....	11
2.3 Biomarcadores no TDAH.....	13
2.4 Escore de risco poligênico.....	15
2.5 Alterações nos volumes subcorticais associadas ao TDAH.....	17
2.6 Funções executivas.....	19
2.7 Modelos preditivos em psiquiatria.....	20
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 MÉTODOS.....	24
4.1 Amostra.....	24
4.2 Medidas.....	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
5.1 Artigo 29.....	
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as pesquisas em psiquiatria e psicologia têm direcionado uma significativa parcela de seus esforços para a identificação de medidas válidas e aplicáveis em um contexto clínico, com o propósito de aprimorar os processos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos dos transtornos mentais. Notavelmente, houve avanços metodológicos significativos na descoberta e medição de biomarcadores relevantes para a fisiopatologia destes transtornos, embora a maioria, inclusive as variantes genéticas e neurais, continuam apresentando confiabilidade e aplicabilidade limitadas em ambientes clínicos (1,2).

Uma considerável parte desses desafios se dá devido a natureza dimensional dos transtornos mentais, que contraria a abordagem dicotômica convencional, a qual tende a categorizar os indivíduos de maneira binária (portadores ou não de uma condição específica) (3–6). Estudos recentes afirmam que considerar o risco diferencial de doenças entre indivíduos não afetados surge como um caminho promissor para minimizar o impacto dessa limitação (1,2). Esse cenário considera que distúrbios crônicos geralmente apresentam alterações fisiopatológicas latentes antes da manifestação do fenótipo completo. Em diversos transtornos mentais, essa estratégia pode revelar alterações perceptíveis em biomarcadores entre grupos de alto e baixo risco para a doença. Integrar essa perspectiva com medidas genéticas, ambientais e neurobiológicas em participantes de estudos caso-controle pode aumentar a utilidade desses indicadores, possibilitando diagnósticos mais precisos e técnicas terapêuticas personalizadas (1).

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade (TDAH) se apresenta como um exemplo ideal para a utilização de um projeto de pesquisa de caso/controlado com um grupo de controle informado sobre sua carga de risco, sendo estes grupos separados a partir da pontuação na calculadora de risco previamente citada. Considerado um transtorno neurobiológico de etiologia multifatorial, o TDAH apresenta alta prevalência na população, afetando cerca de 5,3% das crianças e 2,5% dos adultos em todo o mundo (6,7). Caracteriza-se por padrões persistentes de desatenção, hiperatividade, e impulsividade que são desproporcionais ao nível de desenvolvimento e interferem significativamente no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional do indivíduo (7–9). Achados anteriores ressaltam sobre a alta sobreposição entre indivíduos com TDAH e controles saudáveis em várias medidas importantes, como o volume subcortical (10), genética (11) e funções executivas (9).

Ao contrário de uma doença estática, o TDAH apresenta um curso dinâmico ao longo do desenvolvimento (12,13). Os sintomas e deficiências podem flutuar ao longo do tempo em cada paciente, e além disso, aspectos relacionados a dificuldades em gerenciar emoções, comportamentos e atenção podem se intensificar em momentos de estresse ou mudança significativas, contribuindo para o agravamento dos sintomas (6,7). A remissão dos sintomas é possível com tratamento profissional adequado, mas a recorrência é comum, mesmo em casos de remissão completa. Estudos demonstram que o TDAH grave tende a ter um início mais precoce na infância e um curso menos flutuante na vida adulta em comparação aos casos leves. Essa característica pode influenciar o desenvolvimento e as experiências do indivíduo, exigindo um plano de tratamento personalizado que leve em consideração essa trajetória singular (13,14).

Em achados prévios, foram observadas diferenças significativas em algumas dimensões neurobiológicas entre indivíduos com e sem TDAH. Tais diferenças são identificadas em potenciais biomarcadores, como o escore de risco poligênico (11,15,16), volume subcortical (10,17,18) e desempenho neuropsicológico (9,19). Embora consórcios internacionais de pesquisa documentem distinções significativas em possíveis biomarcadores para o TDAH, os tamanhos dos efeitos nesses estudos são relativamente pequenos. Por exemplo, Hoogman et al. (2017) identificaram diferenças estatisticamente significativas, mas com tamanhos de efeito d de Cohen variando entre 0,19 e 0,22 em volumes de áreas subcorticais de indivíduos com TDAH em comparação com seus pares saudáveis. Esses valores de efeito traduzem-se em uma sobreposição substancial de 92% a 96% entre os grupos. Ou seja, a maioria dos indivíduos com e sem TDAH apresentaram valores de biomarcadores que se sobrepõem, limitando a utilidade individual dessas medidas em um contexto clínico.

A partir do levantamento destas questões, o presente estudo visa elucidar as bases neurobiológicas em crianças com risco de desenvolver TDAH. Para definir o risco, utilizamos um escore multivariável que combina informações clínicas e demográficas (20). Esse escore foi validado em quatro amostras independentes (20,21) com alta capacidade de predição (estatísticas c entre 0,74 e 0,81). Ressalta-se que este modelo se destaca por apresentar baixo risco de viés, figurando entre os 10 melhores de 308 modelos testados em duas décadas de pesquisas em saúde mental de precisão, e por ser o único a avaliar um distúrbio de neurodesenvolvimento (22).

Foi utilizada uma amostra cuidadosamente caracterizada de 2.511 crianças brasileiras entre 6 e 14 anos proveniente de uma coorte de base populacional (23) e aplicado um projeto

de atribuição de risco multivariável para comparar três biomarcadores candidatos para TDAH entre os seguintes grupos de crianças: controles de baixo risco, controles de alto risco e crianças afetadas. As comparações foram feitas nas dimensões de volumes cerebrais subcorticais, função executiva e escores de risco poligênico. A investigação do presente estudo se baseia em duas hipóteses principais: a primeira é de que o grupo de alto risco apresentará características neurobiológicas intermediárias, com sobreposição tanto aos indivíduos de baixo risco quanto aos que já apresentam a síndrome completa de TDAH; enquanto a segunda é de que as medidas neurobiológicas apresentarão menor sobreposição entre os casos de TDAH e o grupo de baixo risco do que entre os casos e um grupo de controle geral. Isso significa que as características do grupo de alto risco serão mais semelhantes aos casos de TDAH do que à população geral.

Em conclusão, o estudo visa contribuir para a avaliação geral de abordagens dimensionais versus categóricas para o uso de biomarcadores em psiquiatria. Enfatizando a consideração do risco de doença entre indivíduos não afetados, como essencial para a detecção de biomarcadores de TDAH, e fornecer um modelo para avaliar outros transtornos psiquiátricos. Além disso, destaca a necessidade de explorar mais o papel dos fatores de resiliência e a natureza dinâmica da sintomatologia ao longo do tempo.

1.1 JUSTIFICATIVA

Neste estudo introduzimos uma metodologia enriquecida com risco para refinar consideravelmente a capacidade de identificar biomarcadores neurobiológicos precisos para o TDAH. Tradicionalmente, a pesquisa nesta área tem sido dificultada pela complexa heterogeneidade fenotípica do transtorno e pela grande sobreposição entre indivíduos afetados e não afetados, limitando a eficácia dos biomarcadores em diferenciar com precisão esses dois grupos. Ao adotar um desenho de estudo informado pelo risco, buscamos superar esses obstáculos, estratificando os participantes não apenas com base em modelos dicotômicos, mas também considerando seu carregamento de risco para o desenvolvimento do transtorno, sendo este risco definido a partir de uma calculadora de multivariada e validada em diferentes amostras. Esta pesquisa não apenas reitera a complexidade e a natureza dimensional do TDAH, mas também abre novos caminhos para a compreensão de como os perfis de risco variáveis contribuem para a manifestação do transtorno.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nas seções seguintes, serão apresentados alguns tópicos importantes sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade (TDAH), começando com um recorte histórico acerca do diagnóstico e da documentação dos sintomas. Em seguida, passando pelo desenvolvimento das edições do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e ao entendimento atual do TDAH. Posteriormente, será discutido os conceitos fundamentais relacionados aos biomarcadores em psiquiatria, visando ilustrar os desafios e progressos recentes na quantificação dos aspectos patofisiológicos dos transtornos mentais. Para tal, serão destacados os principais biomarcadores candidatos ao TDAH, a saber: o Escore de Risco Poligênico, o volume subcortical e as funções executivas. Serão também discutidos os desafios enfrentados na validação desses biomarcadores, levando em consideração as complexidades decorrentes da dimensionalidade e heterogeneidade dos transtornos mentais. Por fim, o referencial teórico explorará os conceitos e avanços relativos a modelos preditivos e seu desenvolvimento na psiquiatria, introduzindo o modelo sociodemográfico e multivariável adotado neste estudo.

2.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade/Impulsividade

Os primeiros registros sobre sintomas do que hoje é conhecido como TDAH datam do ano de 1775, quando o médico alemão Melchior Adam Weikard (1742-1803) descreveu em um dos capítulos do seu livro intitulado "Der Philosophische Arzt", ("O médico filósofo" em tradução livre), sobre questões relacionadas à atenção e comportamento, fornecendo uma das primeiras descrições conhecidas sobre o TDAH. Essa apresentação foi inserida em um capítulo sobre déficits de atenção, dentro de uma seção mais ampla sobre "Doenças do Espírito". Weikard acreditava que os padrões de desatenção eram mais comuns nos mais jovens e que mulheres eram menos atentas do que os homens. Diante disso, passou a fornecer recomendações com o intuito de amenizar os prejuízos decorrentes da inatenção, sugerindo atividades como equitação, banhos frios, consumo de leite azedo, exposição à energia siderúrgica, prática de exercícios físicos, dentre outros (24,25). Embora essas ideias e sugestões possam ter sido importantes no contexto em que foram propostas, a maioria delas não se adequam ao que se sabe atualmente acerca da prevalência, diagnóstico e tratamento deste transtorno (6,7,12,14,26).

Outro registro importante foi feito pelo médico escocês Alexander Crichton (1763–1856) em 1798, quando publicou o texto "An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects", abordando questões relacionadas à fisiologia e patologia da mente humana, incluindo a atenção e suas doenças. Suas observações clínicas e teorias contribuíram significativamente para o entendimento inicial do TDAH. Em suas notas, Crichton relata sobre seu interesse na maneira como a capacidade de atenção constante em alguns pacientes era alterada à cada novo estímulo, fosse o barulho de uma janela, latido de cães ou até mesmo sons do ambiente (7,24).

Em 1845, Heinrich Hoffmann (1809-1894) um psiquiatra e escritor alemão, publica pela primeira vez o livro "Der Struwwelpeter", uma série de contos infantis que abordava questões sobre comportamento e educação de crianças de forma satírica. O livro inicialmente foi feito para entreter o seu filho, mas acabou ficando conhecido tanto por crianças quanto por adultos na Alemanha e em outros países do mundo (24,25). A obra é composta por uma série de histórias curtas, cada uma ilustrando uma lição moral por meio de narrativas cativantes e com tons de humor. Dois de seus personagens mais famosos são "Johnny Head-in-Air" e "Fidgety Phil". A descrição de Johnny Cabeça-no-Ar apresenta uma criança cuja imensa

distração resulta em um acidente trágico, ao cair em um rio e se afogar. Por outro lado, Phil inquieto é caracterizado por sua agitação e incapacidade de ficar parado, mexendo em todos os objetos ao seu redor, o que frequentemente resulta em acidentes e transtornos. Apesar de fictícias e exageradas, as narrativas de Hoffmann refletem preocupações e valores educacionais importantes da época e abordam temas atemporais sobre atenção, comportamento e responsabilidade, além de servir de inspiração para que outras pessoas pudessem ser alertadas acerca dos comportamentos disfuncionais das crianças.

Apesar de outros textos importantes que sucederam os contos de Hoffman, foi apenas em 1902 que o primeiro texto científico sobre o que hoje conhecemos como TDAH foi publicado. O autor foi o pediatra britânico George Still (1868-1941). Inicialmente, foi apresentado na Royal College of Physicians, em Londres, e tinha como título "Some Abnormal Psychological Conditions in Children: The Goulstonian Lectures". Neste trabalho, ele observou que algumas crianças apresentavam dificuldades de concentração, inquietação e impulsividade, mesmo sem apresentar deficiência intelectual. Uma parte da amostra de indivíduos observados eram considerados agressivos, resistentes à disciplina e excessivamente passionais. Still também destacou a natureza crônica e persistente desses sintomas e a influência genética na manifestação do quadro clínico, além de identificar uma proporção maior de homens do que de mulheres (3 para 1). Cabe ressaltar também que as definições de Still não usavam o termo moderno do transtorno, mas seus achados contribuíram para critérios diagnósticos até os dias atuais, como por exemplo a ideia de que o distúrbio parecia surgir, na maioria dos casos, antes dos 8 anos de idade (24). Seu trabalho lançou as bases para pesquisas posteriores e influenciou o desenvolvimento de critérios diagnósticos e abordagens terapêuticas ao longo do tempo. Sendo considerado o marco inicial para o desenvolvimento de abordagens científicas na compreensão do TDAH (7).

Durante os anos de 1917 e 1918, clínicos na Europa e América do Norte testemunharam uma epidemia de encefalite que afetou consideravelmente os sujeitos da época (27,28). Observou-se que sobreviventes da infecção viral exibiam sintomas neurológicos e comportamentais que remetiam ao TDAH, incluindo impulsividade, dificuldades de concentração/atenção e demais prejuízos cognitivos. Esses achados foram divulgados em publicações científicas durante os anos de 1924 e 1925 (27). Nos anos seguintes, consolidou-se a percepção de que diversas condições neurológicas poderiam induzir significativas alterações comportamentais nas crianças afetadas e essas observações impulsionaram a transição do foco investigativo para a busca de uma etiologia biológica, distanciando-se das

interpretações predominantes de cunho psicológico ou ambiental para explicar comportamentos infantis problemáticos levantando a ideia de que, por ser um transtorno de origem biológica os sintomas deveriam ser tratados com o uso de medicamentos (24,29).

Com isso, entre os anos de 1937 a 1941, a psiquiatria foi marcada pelo início da administração de psicoestimulantes. Iniciada originalmente para tratar as dores de cabeça resultantes da realização de um procedimento médico de drenagem do líquido cefalorraquidiano ao redor do cérebro, percebeu-se que a administração de anfetamina resultou em uma melhora considerável em problemas de comportamento e do desempenho acadêmico daqueles que tomavam o medicamento (29). Em 1957, os pesquisadores Laufer, Denhoff e Solomons, confirmariam essa resposta positiva da droga em metade ou mais das crianças hiperativas hospitalizadas (27) e até os anos 70 os estudos acerca dos efeitos dos psicoestimulantes foi ganhando robustez, sendo receitado para tratamento dos sintomas de TDAH até os dias atuais (6,30).

Outro acontecimento relevante se trata da padronização dos critérios diagnósticos do TDAH, isto porque antes da introdução do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) em 1952, o reconhecimento e a classificação dos transtornos mentais eram menos padronizados e mais controversos (31). Na época, foram feitas algumas tentativas de classificar e descrever os transtornos mentais, como o sistema de classificação de Emil Kraepelin, que definia dois grupos patológicos nos quais podiam ser inseridas todas as doenças psiquiátricas (31); e o sistema de William Cullen (32), que classificava uma classe de afecções gerais do sistema nervoso, reunindo quatro "ordens" específicas de fenômenos: os comas, as adinâmias; as afecções espasmódicas sem febre e as vesânicas, como a mania e a melancolia (34). No entanto, não havia um consenso claro sobre a melhor forma de categorizar as psicopatologias, levando a uma falta de uniformidade nos diagnósticos.

Como consequência de vários debates, foi possível observar uma evolução gradual dos conceitos e teorias devido a compreensão das condições psiquiátricas estarem em constante desenvolvimento, com diferentes escolas de pensamento contribuindo para a formação de ideias sobre a natureza e a origem das doenças mentais (7,24,31). Esses aspectos destacam a complexidade e as incertezas que permeavam a classificação e o diagnóstico antes da introdução do DSM, evidenciando a necessidade de um sistema mais estruturado e baseado em critérios claros para orientar a prática clínica e a pesquisa em saúde mental.

Atualmente, as principais evidências sobre o TDAH afirmam que: (1) Se trata de um transtorno prevalente na população, afetando cerca de 5% de crianças e adolescentes e 2,5% de

adultos em todo o mundo (5,6); (2) sujeitos afetados têm maiores prejuízos em diversas áreas da vida, como por exemplo, o risco aumentado de desenvolver outros transtornos (33), fracasso educacional e ocupacional (34,35), maior propensão a acidentes (36,37) e mortalidade precoce (38); (3) pessoas com TDAH possuem uma maturação cortical atrasada em relação à seus pares saudáveis (39); (4) Apesar de não existirem tratamentos curativos para o TDAH, abordagens baseadas em evidências podem reduzir significativamente os sintomas e os prejuízos associados ao transtorno (7); (5) Medicamentos para o TDAH são eficazes e geralmente bem tolerados (40); (6) Abordagens não farmacológicas também são valiosas no tratamento do TDAH, oferecendo opções complementares ou alternativas aos tratamentos medicamentosos (41).

Embora tenham ocorrido progressos significativos, a pesquisa sobre o TDAH ainda se depara com obstáculos no desenvolvimento de medidas biológicas precisas para facilitar o seu diagnóstico e prognóstico. Isso se deve, em parte, à natureza complexa das doenças mentais, que se caracterizam por uma ampla variação de sintomas e uma dificuldade notável na identificação de biomarcadores confiáveis que possam ser diretamente aplicados no âmbito clínico. Na seção seguinte, será feita uma exploração mais detalhada dessas medidas, destacando os principais desafios e limitações enfrentados na sua implementação.

2.2 Risco predito para TDAH

Devido sua natureza multifatorial, onde tanto fatores genéticos quanto ambientais desempenham papéis significativos no desenvolvimento do TDAH (33), e graças aos avanços nas pesquisas sobre o tema, se tornou possível identificar alguns preditores de risco, e verificar sua importância para a detecção precoce e a intervenção adequada (5,7). Nesta seção, examinamos os principais fatores de risco associados a este transtorno, com o objetivo de entender como esses preditores podem ser utilizados para calcular o risco individual e melhorar o prognóstico.

Os preditores de risco considerados incluem variáveis demográficas, psicológicas e ambientais, tais como sexo masculino, quociente de inteligência (QI), experiências de maus-tratos na infância, diagnóstico de transtornos disruptivos, número de sintomas de TDAH, renda familiar, depressão materna e criação por um único pai. Será explorado como cada um desses fatores e sua relação com o risco de desenvolvimento do TDAH, destacando a importância de um modelo preditivo multivariável para avaliar e tratar de forma mais eficaz esse transtorno.

Estudos indicam que o sexo masculino é um fator de risco significativo para o TDAH (7). Meninos são diagnosticados com TDAH com maior frequência do que meninas (5,6), estudos anteriores sugeriram que possivelmente isso se dá devido a diferenças biológicas e hormonais, bem como variações na expressão dos sintomas comportamentais entre os sexos (8). Outros avanços recentes na literatura sugerem que essa diferença pode ser atribuída a fatores relacionados a um possível preconceito de gênero. Estudos indicam que o TDAH em meninos tende a apresentar uma maior comorbidade com transtornos externalizantes, como o Transtorno Opositivo Desafiante (TOD). Em contraste, nas meninas, as comorbidades mais comuns são com transtornos internalizantes, como transtorno do humor depressivo ou transtorno de ansiedade generalizada. O que contribui em uma maior busca por ajuda para meninos do que para meninas, tendo em vista que os sintomas são mais expressados no sexo masculino (8).

O quociente de inteligência (QI) é outro preditor importante. Crianças com TDAH frequentemente apresentam variações no QI, particularmente em tarefas que exigem atenção sustentada e controle executivo (9). Um QI mais baixo pode estar associado a maiores dificuldades em gerenciamento de sintomas e desempenho acadêmico; Experiências adversas na infância, incluindo maus-tratos, estão fortemente correlacionadas com o desenvolvimento

do TDAH (13). A exposição a abuso físico, emocional ou negligência pode afetar negativamente o desenvolvimento neuropsicológico, aumentando a vulnerabilidade ao TDAH (6,13). Crianças diagnosticadas com transtornos disruptivos do comportamento, como Transtorno Desafiador de Oposição (TDO) ou Transtorno de Conduta (TC), apresentam um risco elevado de desenvolver TDAH (6,7). Esses transtornos compartilham fatores de risco comuns e frequentemente co-ocorrem, exacerbando os sintomas e dificultando o tratamento. O número de sintomas de TDAH presentes em uma criança é um preditor direto do risco de um diagnóstico completo de TDAH (5,8). Um maior número de sintomas correlaciona-se com maior gravidade do transtorno e piora dos desfechos funcionais. Além disso, Fatores socioeconômicos podem influenciar a saúde mental das crianças através de diversos mecanismos, incluindo estresse crônico, acesso limitado a cuidados de saúde e recursos educacionais inadequados (13,14).

2.3 Biomarcadores em psiquiatria

O termo "biomarcador" sofreu algumas modificações em seu significado ao longo das décadas. A primeira menção ao termo ocorreu em 1973, antes dessa data, referia-se a esta definição como "marcador bioquímico", e, ainda antes, em 1957, como "marcador biológico" (2,42). Contudo, foi somente no ano 2000 que o *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos forneceu uma definição clara e direta para "biomarcador" (2). Segundo o documento elaborado pelo *Biomarker Definition Working Group*, um biomarcador é descrito como uma característica que pode ser medida e avaliada de maneira objetiva, servindo como indicador de processos biológicos normais, processos patológicos, ou ainda, respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (2).

Em 2016, percebendo as limitações na definições anteriores, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos em colaboração com o próprio NIH, tornou mais objetiva a conceituação de biomarcador, sendo definido nesta nova versão como uma característica que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção (1,2). Em termos gerais, pode ser definido como uma característica mensurável que reflete o estado de um organismo em relação a um determinado processo fisiológico, patológico ou farmacológico (43). Além disso, podem incluir uma ampla variedade de medidas, como níveis de substâncias químicas no sangue,

expressão de genes, imagens cerebrais, padrões de atividade cerebral, entre outros (2,42). Tais medidas desempenham um papel crucial na medicina, permitindo a detecção precoce de doenças, o monitoramento da progressão de condições médicas, a previsão de respostas ao tratamento e a personalização da abordagem terapêutica para cada paciente (44).

Existem alguns tipos de biomarcadores que desempenham funções específicas na prática clínica e na pesquisa. Segundo o *FDA-NIH Biomarker Working Group*, os principais tipos de biomarcadores incluem: biomarcadores diagnósticos - utilizados para detectar ou confirmar a presença de uma doença ou condição médica; biomarcadores de monitoramento - analisados em diferentes momentos para monitorar o status de uma doença ou condição médica, bem como a resposta a uma intervenção (37); biomarcadores farmacodinâmicos/resposta - fornecem evidências sobre a resposta terapêutica a um tratamento; e biomarcadores preditivos - permitem prever quais pacientes ou grupos de pacientes são mais propensos a experimentar um efeito como consequência da exposição a um produto médico ou agente ambiental.

A pesquisa e validação de biomarcadores na área da saúde mental permanecem sendo tarefas extremamente desafiadoras, enfrentando uma série de obstáculos e um histórico prolongado de fracassos ao longo dos últimos cinquenta anos (1). Isso se deve, em grande parte, à complexidade inerente e à heterogeneidade das condições psiquiátricas (4). Se tratando do TDAH, pesquisas anteriores destacaram a potencialidade de biomarcadores candidatos, incluindo o escore de risco poligênico (15), mudanças no volume de áreas subcorticais (18) e variações nas funções executivas (9). Essas considerações surgem a partir do resultado de uma série de estudos de caso-controle realizado por grandes consórcios mundiais. Nos próximos tópicos, será aprofundado um pouco mais acerca destas medidas, as razões de utilizá-las no presente estudo, suas limitações, forças e potenciais.

2.3 Biomarcadores no TDAH

Na prática, o uso de biomarcadores contribui no processo de desenvolvimento e personalização de tratamentos mais eficazes para um paciente específico. Além disso, pode desempenhar um papel importante para identificar risco e prevenir condições de saúde antes que elas se manifestem (45). Na medicina, a área da oncologia pode ser definida como um exemplo bem-sucedido do uso de biomarcadores. Nesse contexto em específico, o uso destes indicadores auxilia na identificação de subtipos de tumores baseados em perfis genéticos e biomoleculares específicos, permitindo o desenvolvimento de tratamentos personalizados, levando a resultados terapêuticos mais eficazes e com menos efeitos colaterais do que os tratamentos convencionais.

No estudo de TDAH, diversos biomarcadores emergem como candidatos promissores. Buitelaar e colaboradores (2022), realizaram uma revisão sobre tendências na área da medicina de precisão envolvendo o uso de biomarcadores, destacando aqueles com as evidências mais robustas para o TDAH. Entre os biomarcadores examinados, encontram-se: i) Marcadores Genéticos e Farmacogenéticos: Eles exploram o potencial dos escores de poligênico (PGS) na predição da gravidade dos sintomas do TDAH e de comorbidades, enfatizando sua relevância clínica; ii) Metabolômica e Neuroquímica: destacaram a associação de alguns metabolitos em vias de transmissão monoaminérgica com o TDAH, sugerindo perfis bioquímicos potencialmente úteis para o diagnóstico, evidenciando avanços na compreensão da base bioquímica do distúrbio; iii) Neurofisiologia: A análise focou em marcadores baseados em Eletroencefalograma (EEG), que revelaram desvios e uma heterogeneidade moderados no TDAH, além da capacidade de identificar subgrupos de pacientes com base nesses marcadores, o que pode ser crucial para tratamentos personalizados; iv) Neurocognição: Foram examinadas as evidências relacionadas a testes de memória de trabalho, atenção e outras funções executivas, fornecendo insights importantes sobre os desafios cognitivos enfrentados por indivíduos com TDAH; v) Imagem Cerebral: A pesquisa em neuroimagem, incluindo estudos que utilizam ressonância magnética funcional (fMRI) em estado de repouso e ressonância magnética estrutural (MRI), buscou estabelecer correlações entre os volumes de estruturas cerebrais e padrões de atividade cerebral e os diagnósticos de TDAH, abrindo caminho para novas abordagens diagnósticas (44).

Embora tenha havido avanços significativos na aplicação de várias técnicas para descobrir biomarcadores diagnósticos específicos para TDAH, Parlatina e colaboradores

(2024), concluíram através de uma análise detalhada sobre biomarcadores candidatos para o TDAH que ainda não existem indicadores que cumpram integralmente os requisitos para serem classificados como biomarcadores diagnósticos para essa condição. De acordo com os autores, esta área de pesquisa tem sido limitada por diversos fatores metodológicos, incluindo o uso de amostras pequenas, a ausência de padronização nos métodos, a presença de variáveis confundidoras e a dificuldade de replicar os resultados (46). Os achados sugerem que, seria mais proveitoso para estudos sobre biomarcadores, investigar as variações entre pessoas com diferentes transtornos mentais, possibilitando superar a comparação tradicional entre pessoas com TDAH e grupos controle (46).

Neste trabalho, buscamos abordar este problema a partir de um desenho de estudo enriquecido com risco, além disso, priorizamos biomarcadores candidatos com uma sólida base de evidências e que se alinham com os dados que foram coletados e usados para o presente estudo. Neste contexto, destacam-se os escores poligênico (PGS), valorizados por seu potencial na predição da severidade e curso dos sintomas de TDAH (16,47); marcadores relacionados à neuroimagem estrutural, devido aos progressos significativos obtidos em estudos de caso-controle com grandes amostras (18); e por fim, os indicadores de funções executivas, considerando a consistência e a robustez dos achados relacionados a essas medidas em estudos mais recentes (9,48,49). Nos próximos tópicos, serão explorados os aspectos mais importantes de cada uma destas três medidas.

2.4 Escore de risco poligênico

Estudos com familiares, gêmeos e adotados indicaram que o TDAH possui um componente genético significativo, com estimativas de herdabilidade variando entre 75% e 90% (6,15,50). Isso sugere que uma parcela considerável da variabilidade na predisposição ao TDAH é influenciada por fatores genéticos (11). Pesquisas recentes, incluindo os *Genome-wide association studies (GWASs)*, têm sido fundamentais na identificação de variantes genéticas, tanto comuns quanto raras, potencialmente ligadas ao TDAH (15). Esses estudos costumam ser realizados em amplas amostras populacionais e frequentemente replicados em outros conjuntos de dados e contribuem de maneira significativa para a validação das associações genéticas.

Estes estudos em larga escala propiciam a construção de PGS envolvem as variantes comuns, conhecidos como estudos de associação genômica ampla (GWASs), sendo considerados como ferramentas importantes na genética de precisão, este indicador contribui na identificação de variantes genéticas ligadas a diversas condições de saúde de característica multifatorial (incluindo o TDAH) (50). Estes escores são calculados com base nos tamanhos de efeito das variantes genéticas identificadas pelos GWASs, e permitem estimar a influência cumulativa das variantes no risco genético de um indivíduo para manifestar determinados fenótipos, e ambos desempenham um papel importante em aplicações clínicas (51). Enquanto os GWAS ajudam a identificar marcadores genéticos ou locis associados a doenças complexas, os PGS podem ser usados para estratificar pacientes com base em seu risco genético e personalizar abordagens preventivas ou terapêuticas (16). Cabe ressaltar que, apesar da robustez dos achados relacionados aos PGS, os resultados variam entre as características avaliadas e diversos aspectos metodológicos dos estudos, principalmente o tamanho da amostra, reforçando a ideia que seu uso de maneira isolada não é indicado para diagnóstico de TDAH, tendo em vista as causas multifatoriais deste transtorno (7).

Os resultados do mais recente estudo de associação genômica ampla (GWAS) sobre TDAH, que incluiu uma amostra de 38.691 pessoas com TDAH e 186.843 controles, revelaram 27 loci no genoma associados ao risco de desenvolver o transtorno (15). Entre essas regiões, os pesquisadores identificaram 32 variantes genéticas distintas, das quais 21 nunca haviam sido previamente associadas ao TDAH na literatura. Esses achados destacaram 76 genes como fortes candidatos na compreensão do TDAH, com quatro genes em particular se sobressaindo

devido à sua localização genômica. Esses resultados reforçam a natureza poligênica do TDAH, onde múltiplos genes contribuem para o risco de desenvolver o transtorno, e fornecem uma base robusta para a interpretação de futuras pesquisas genéticas e genômicas sobre o TDAH (50). Embora existam progressos notáveis na área, os resultados das comparações entre indivíduos com TDAH e grupos de controle no que diz respeito a esta medida, ainda demonstram um grau considerável de sobreposição, o que acarreta em uma maior complexidade em distinguir claramente entre os perfis genéticos ou biológicos de indivíduos com e sem o transtorno, impactando diretamente na eficácia e aplicação dessa medida em cenários clínicos (16,47,52). Embora o escore de risco poligênico seja reconhecido como uma ferramenta robusta e amplamente validada, ele não está isento de limitações. Uma das principais restrições decorre do fato de que os estudos de GWAS (que fornecem a base para esses escores), frequentemente se baseiam em amostras predominantemente europeias (15,53). Isso limita a aplicabilidade e a precisão dos escores em outras amostras, como por exemplo na população latino-americana, onde a composição genética pode diferir significativamente (54). Adicionalmente, apesar de os resultados serem estatisticamente significativos, os tamanhos dos efeitos observados nas comparações entre grupos de casos e controles que utilizam esta medida, muitas vezes são modestos (52).

A considerável sobreposição observada entre casos e controles não se limita apenas a esta medida específica. Na seção subsequente, será discutido como essa modesta diferença entre grupos também é evidente nas estruturas corticais de indivíduos saudáveis e daqueles diagnosticados com TDAH.

2.5 Alterações nos volumes subcorticais associadas ao TDAH

Em estudos anteriores, inúmeros esforços foram empregados com o objetivo de avaliar as diferenças de volumes cerebrais entre sujeitos saudáveis e indivíduos com TDAH, porém, a maioria destas análises foram inconsistentes devido à falta de padronização dos métodos empregados (55). Com isso, o grupo de trabalho ENIGMA ADHD surge como tentativa de solucionar estas limitações. Esta equipe tem como objetivo realizar mega e meta-análises dos dados de ressonâncias magnéticas existentes de crianças e adultos com TDAH e controles. Até o momento, o projeto já incluiu dados de 34 coortes e mais de 4.000 indivíduos (18).

Um dos focos iniciais do ENIGMA-ADHD teve como objetivo investigar os volumes subcorticais em um grupo de 1.713 indivíduos diagnosticados com TDAH em comparação a 1.529 participantes saudáveis, abrangendo uma faixa etária de 4 a 63 anos, distribuídos por 23 centros diferentes (10). Os dados abrangiam os volumes de várias regiões cerebrais, incluindo o núcleo accumbens, amígdala, núcleo caudado, globo pálido, hipocampo, tálamo, putâmen e o volume intracraniano total. Uma mega-análise subsequente empregou esse mesmo conjunto de dados para analisar a estrutura dessas áreas cerebrais em grupos divididos por faixa etária: menores de 15 anos, de 15 a 21 anos e maiores de 21 anos (17). Embora tenham sido identificadas diferenças estatísticas significativas, os tamanhos dos efeitos foram considerados pequenos, oscilando entre -0.11 e -0.19 (17,56).

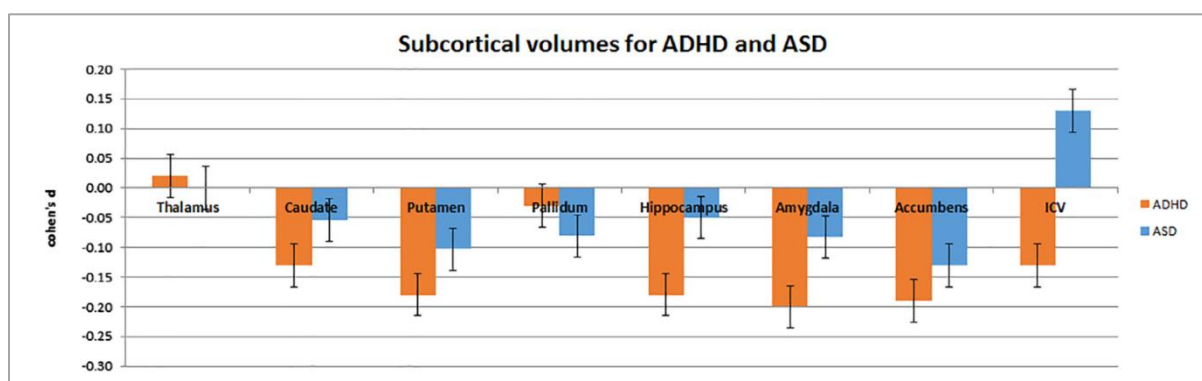


Figura 1 - Tamanhos de efeito do d de Cohen para os volumes subcorticais e o volume intracraniano total (ICV) para as coortes de TDAH e TEA em comparação com os controles. Figura reproduzida de Hoogman et al. (2019).

Com a conclusão desta mega-análise, emerge como meta secundária a investigação das causas subjacentes à sobreposição observada entre os grupos em relação às medidas analisadas. Os autores especularam que, numa perspectiva populacional, podem coexistir

distintos perfis neuroanatômicos, sugerindo a presença de subgrupos neuroanatômicos mais uniformes (10). Assim, propuseram a estratificação dos dados dos volumes subcorticais em subgrupos específicos para examinar seu impacto nas análises comparativas entre casos e controles. A estratégia de investigar a alta variabilidade e minimizar a sobreposição em estudos de neuroimagem se apresenta como um método promissor na busca por perfis homogêneos (16,53).

Desta forma, Li e colaboradores (2021) concretizaram o estudo proposto e empregaram uma análise fatorial exploratória (EFA) e detecção de comunidades (CD) para investigar a heterogeneidade nos volumes cerebrais subcorticais em relação ao TDAH usando os dados do projeto ENIGMA-ADHD (57). Para isso, os autores inicialmente estratificaram a amostra por idade e sexo, e identificaram fatores latentes associados aos gânglios basais, sistema límbico e tálamo em participantes do sexo masculino. Estes achados apontaram para comunidades distintas de participantes com TDAH e controles, com diferenças significativas nos escores fatoriais entre os grupos (57). Essa análise tentou explorar a heterogeneidade neuroanatômica e sua relação com o TDAH. Com estes resultados, os pesquisadores discutiram sobre a possibilidade de que pequenos tamanhos de efeito em diferenças de volume cerebral entre casos e controles em TDAH possam ser explicados pela heterogeneidade estruturada, sugerindo a importância de analisar subgrupos comportamental e clinicamente significativos (57).

2.6 Funções executivas

No contexto do TDAH, as funções executivas (FE) representam um campo de estudo amplamente explorado (9,48,58–61). Estas funções são compreendidas como a capacidade do indivíduo de empregar habilidades cognitivas avançadas para estabelecer objetivos, desenvolver estratégias eficazes de solução de problemas, e supervisionar e adaptar seu comportamento conforme necessário (24,59). Elas englobam processos cognitivos de alta ordem, permitindo o exercício do controle consciente sobre pensamentos e ações, e são essenciais para manutenção de rotinas nas complexidades do cotidiano.

Em estudos anteriores, Barkley (1997) propôs um modelo teórico que conecta a inibição a quatro funções executivas essenciais: memória de trabalho (capacidade de manter e manipular informações temporariamente para realizar tarefas cognitivas complexas), autorregulação (habilidade de controlar e regular o próprio comportamento, emoções e pensamentos em busca de objetivos específicos), internalização da fala e reconstituição comportamental (reconstrução ou reorganização do comportamento de uma pessoa em resposta a determinadas situações, estímulos ou demandas). O estudo destacou a importância de entender o TDAH não apenas como um déficit de atenção, mas também como uma deficiência de controle executivo e autorregulação, sugerindo que o TDAH está associado a déficits nessas funções executivas, o que por sua vez afeta o controle motor e a fluência comportamental (24,62,63). Estudos subsequentes forneceram suporte a partir de estudos empíricos para os componentes do modelo unificado de TDAH de Barkley (64,65).

Miklós e colaboradores (2019), executaram um estudo com o objetivo de explorar a possibilidade de diferenciar crianças com TDAH com base em variações no seu funcionamento executivo e capacidade de atenção, em comparação a grupos de crianças com desenvolvimento típico e crianças com TDAH submetidas a tratamento médico adequado. Os autores hipotetizaram que os sujeitos com TDAH não tratado apresentariam resultados significativamente inferiores nos indicadores avaliados (incluindo erros, omissões, tempo de reação e variabilidade do tempo de reação) em uma bateria testes de função executiva e atenção amplamente reconhecida, em comparação tanto com as crianças que receberam medicação quanto com aquelas de desenvolvimento típico (66). Os principais resultados deste estudo demonstram que: indivíduos com TDAH não medicados apresentaram um desempenho significativamente menor em medidas de função executiva em comparação com crianças medicadas com TDAH e crianças em desenvolvimento típico; Não foram encontradas

diferenças significativas entre sujeitos com TDAH que estavam adequadamente medicados em relação às crianças em desenvolvimento típico em muitos parâmetros de atenção avaliados; e o grupo de sujeitos medicados demonstraram um desempenho mais preciso, mas com tempos de conclusão mais lentos em domínios de atenção de nível superior, como mudança e atenção dividida (66).

Martel e colaboradores (2016), utilizaram dados da coorte de alto risco para transtornos mentais (23) com o objetivo de identificar e analisar o *Fator P* de psicopatologia geral em crianças, buscando compreender a estrutura subjacente que explica a variabilidade nos sintomas psicopatológicos observados. Como resultados, identificaram que a função executiva global das crianças desempenha um papel relevante na manifestação e compreensão da psicopatologia infantil e que essa associação destaca a importância de considerar as habilidades executivas ao avaliar e intervir em transtornos mentais na infância, sugerindo que a função executiva pode desempenhar um papel importante na manifestação e compreensão da psicopatologia em crianças, destacando a importância de considerar não apenas os sintomas específicos, mas também as habilidades executivas ao avaliar e intervir em transtornos mentais na infância (67).

Para reduzir os dados de EF, os pesquisadores ajustaram aos dados um modelo de segunda ordem com um fator de ordem superior (EF) e três fatores de ordem inferior (ou seja, memória de trabalho, controle inibitório e processamento temporal), que foram totalmente englobados pelo fator EF. Esta análise resultou em uma medida unidimensional que explicou de forma adequada a covariância entre as medidas de ordem inferior.

2.7 Modelos preditivos em psiquiatria

Nos últimos anos, as pesquisas em psiquiatria vêm desenvolvendo uma série de novos modelos preditivos com o objetivo de aprimorar a classificação de risco, o diagnóstico, prognóstico e tratamentos de transtornos mentais (68). Pode-se definir um modelo preditivo como um instrumento que busca maximizar a capacidade de separar com precisão indivíduos com e sem um desfecho de interesse específico, como a apresentação atual de uma condição psiquiátrica, o futuro início ou curso dessa condição, ou a resposta provável ao tratamento associado (69). Esses modelos multivariados de risco são desenvolvidos para fornecer perfis de risco individualizados, permitindo a classificação de pacientes em subgrupos ou caminhos de cuidados personalizados com o objetivo de informar decisões clínicas em psiquiatria.

Uma revisão sistemática recente, analisou duas décadas de pesquisa em modelos de predição clínica em psiquiatria e avaliou o progresso e os desafios enfrentados na criação e validação de modelos de predição para resultados psiquiátricos (22). Os resultados destacaram a melhoria ao longo do tempo na precisão dos modelos, bem como o aumento acelerado na produção dos mesmos nos últimos cinco anos. Outro ponto importante considerado neste estudo foi sobre a falta de avaliações revisadas por pares sobre se a implementação desses modelos na prática psiquiátrica e se estes algoritmos de fato contribuem com a rotina clínica, além de levantar questionamentos em relação à redução de viés e *overfitting* e da capacidade de generalização dos modelos para novos indivíduos.

As principais vantagens de modelos preditivos em relação às abordagens tradicionais explicativas, é de que estas últimas comparam os riscos médios entre grupos populacionais, enquanto os modelos de predição buscam maximizar a capacidade de separar com precisão indivíduos com e sem o desfecho de interesse, além de promover a concordância entre as frequências observadas e previstas do desfecho (68). Esses modelos de risco multivariados podem identificar a probabilidade única de um indivíduo para a apresentação atual de uma condição psiquiátrica (modelos diagnósticos), seu futuro início ou curso (modelos prognósticos) ou a provável resposta ao tratamento associado (modelos preditivos).

Um dos modelos avaliados no estudo foi o de Caye e colaboradores (2019), que desenvolveram e validaram uma calculadora para prever a probabilidade de desenvolver TDAH (entre crianças não afetadas) ou persistir com TDAH (entre crianças com o transtorno) em um seguimento de 8 anos. O modelo tem como base oito marcadores de risco clínicos e demográficos de fácil coleta: sexo masculino, quociente de inteligência, maus-tratos na infância, diagnóstico de transtorno disruptivo, número de sintomas de TDAH, renda familiar, depressão da mãe e criação por um único pai (20). A calculadora tem como *output* a probabilidade (variando entre 0 a 100%) de persistência de TDAH nos sujeitos já afetados pelo transtorno ou do controle saudável de manifestar um transtorno completo durante o final da infância ou adolescência. Este modelo foi avaliado como um dos únicos (10 de 308) modelos com baixo viés metodológico, o único dentre esses considerando um transtorno do neurodesenvolvimento (22). Ele apresentou performances comparáveis a outros modelos amplamente utilizados na Medicina, com AUCs variando entre 0.76 e 0.82 em três amostras internacionais (Figura 3).

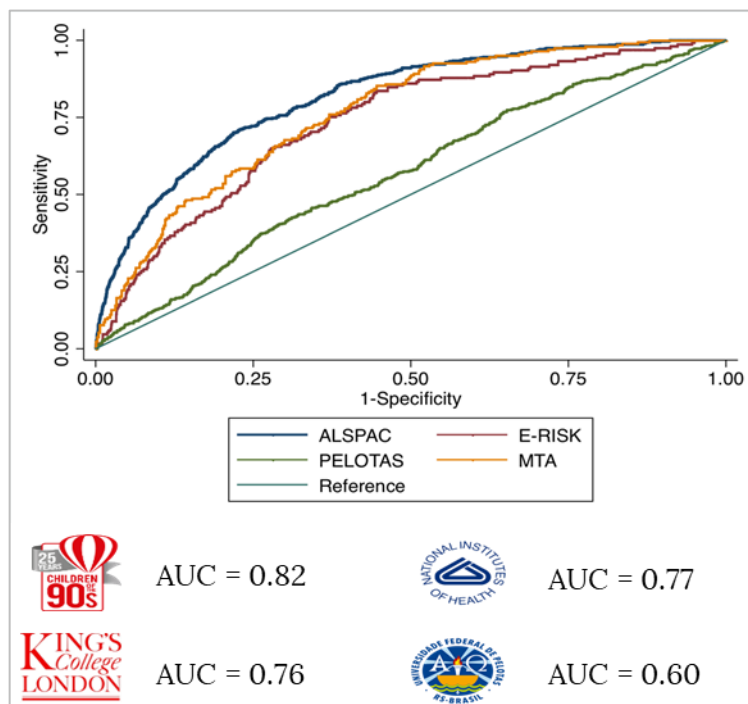


Figura 2 - Resultado da validação externa da calculadora de risco de Caye et. al 2019

Porém, em uma amostra brasileira (coorte de Pelotas), a performance foi bastante inferior. A diminuição na precisão observada foi submetida a uma análise mais detalhada em um estudo subsequente de validação (21). Este estudo apontou que a queda na AUC pode ser atribuída a inconsistências metodológicas no procedimento de coleta de dados. Os pesquisadores também exploraram se a adição de novas variáveis importantes na predição do TDAH como a prematuridade, escore de risco poligênico e histórico familiar poderiam aprimorar o desempenho do modelo, mas não identificaram melhorias significativas com essa inclusão. Com isso, concluíram que as variações detectadas não eram atribuíveis a fatores socioculturais, mas estavam associadas a aspectos técnicos ligados à execução do estudo.

Apesar dos avanços dos modelos preditivos em psiquiatria, é importante considerar algumas limitações enfrentadas por essa abordagem. A primeira delas se trata da natureza multifatorial, heterogênea e altamente comórbida dos fenótipos psiquiátricos, juntamente com uma maior dependência de medidas subjetivas e indiretas de sintomas. Tais limitações têm contribuído para um progresso mais lento da ciência de predição na psiquiatria em comparação com outras especialidades clínicas (22,68,70,71).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Elucidar as bases neurobiológicas em crianças com risco de desenvolver TDAH.

3.2 Objetivos específicos

- Estratificar o grupo de sujeitos não-afetados com TDAH com base no status de risco diferencial;
- Avaliar as diferenças em medidas de risco poligênico, volumes subcorticais e função executiva entre grupos não afetados, afetados e em risco;
- Investigar as vantagens do design informado pelo risco em relação a um design tradicional caso-controle.

4 MÉTODOS

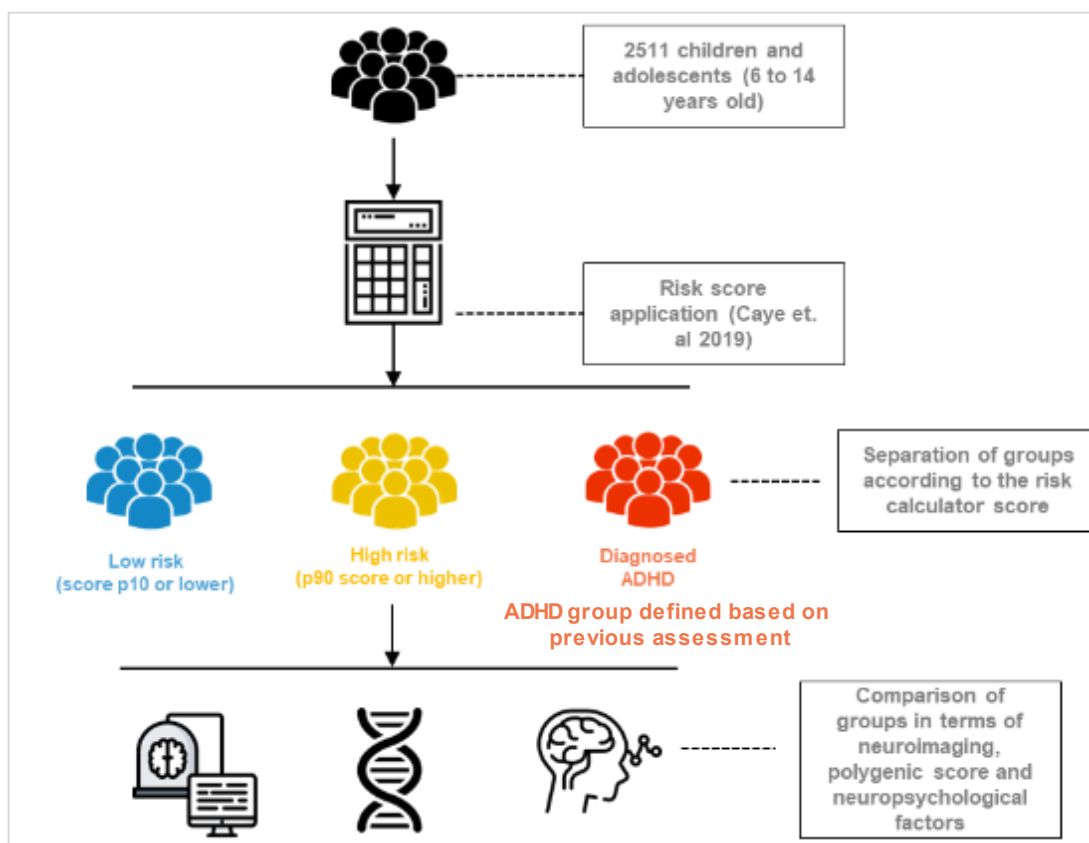


Figura 3 - Workflow de análise de dados do estudo

4.1 Amostra

Para o estudo, foram utilizados os dados da Coorte Brasileira de Alto Risco para Transtornos Mentais (23). Ao todo, foram avaliados 9.937 crianças e adolescentes entre 6 e 14 anos de 57 escolas (22 em Porto Alegre e 35 em São Paulo) (23). Inicialmente foi realizada uma triagem de famílias nas escolas no dia do registro ($n = 9.937$). Em seguida foi realizada a seleção de duas subamostras a partir da amostra inicial, sendo uma aleatória ($n = 958$) que pretendia ser representativa da população e uma de alto risco ($n = 1.553$), isto é, subamostra de crianças com risco aumentado para transtornos que foi baseada na presença de sintomas psiquiátricos precoces e alta carga familiar de psicopatologia avaliada pela entrevista. Usando esta estratégia, os pesquisadores esperavam encontrar uma maior incidência de transtornos mentais, aumentando assim a probabilidade de identificar trajetórias de desenvolvimento de cinco transtornos principais, sendo TDAH, Transtorno de ansiedade, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Psicose e Distúrbios de aprendizagem. As duas subamostras totalizaram um número de 2511 indivíduos que participaram de uma série de outros procedimentos, como por

exemplo: realização de exames de neuroimagem, coleta de amostras de sangue, testagem neuropsicológica etc. Para o presente estudo, será utilizada a amostra de coleta inicial, quando os pacientes tinham entre 6 e 14 anos.

4.2 Medidas

Diagnóstico de TDAH: Avaliação de desenvolvimento e bem-estar Development and Well-Being Assessment (DAWBA) (72,73)

Entrevista estruturada e administrada por entrevistadores leigos, possui questionários e técnicas criados para classificar transtornos psiquiátricos (distúrbios emocionais, comportamentais e de hiperatividade) em jovens de 5 a 17 anos. Todas as perguntas dos questionários estão associadas aos critérios diagnósticos do DSM-IV e focam nos problemas que causam sofrimento psíquico e/ou prejuízos sociais. A versão brasileira deste instrumento (74) apresentou indicadores de validação favoráveis. As respostas ao questionário foram avaliadas por psiquiatras habilitados para que estes pudessem refutar ou confirmar os diagnósticos.

Variáveis do escore de risco: Seguindo aspectos da calculadora de risco (20), oito variáveis foram operacionalizadas com o objetivo de assemelhar-se com as definições da coorte. Estas incluem sexo, quociente de inteligência, maus tratos na infância, qualquer diagnóstico de transtorno disruptivo, número de sintomas de TDAH, classe social familiar, depressão da mãe e família de pais separados. No estudo original, esses fatores foram selecionados para serem facilmente coletados em pesquisas e ambientes clínicos, compreendendo apenas variáveis clínicas e demográficas.

Instrumentos e tarefas para testagem neuropsicológica

Inteligência geral e Memória de trabalho - Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (75): Avaliação de inteligência geral (subtestes de vocabulário e design de blocos). A Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) é uma bateria psicológica que tem por objetivo medir a capacidade intelectual e de resolução de problemas de indivíduos com idades entre 6 e 16 anos. O instrumento possui 13 subtestes que buscam avaliar diferentes capacidades cognitivas e disponibilizam estimativas de indicadores intelectuais, como: o Quociente de Inteligência (QI) Total, QI Verbal, QI de Execução, além de outras medidas fatoriais (76).

Blocos de Corsi

Instrumento informatizado que testa aspectos da memória de trabalho de curto prazo. O teste envolve reproduzir uma sequência de até nove blocos idênticos a partir de exemplos. Nos primeiros momentos do teste a sequência começa simples e vai aumentando sua dificuldade de acordo com as tentativas corretas e finaliza no momento do erro do participante (77).

Inibição de respostas - Tarefa de controle de conflito

Testa fatores de inibição de uma resposta pré-potente e início de uma resposta alternativa mais adequada (78).

Go/No-Go

Testagem de inibição de respostas onde o participante tem que elaborar uma resposta motora que deve executar ou inibir seletivamente dependendo do estímulo (79).

Tarefa de atenção em rede

Busca testar três aspectos de rede de atenção em crianças e adultos (alerta, orientação e controle executivo). A eficiência da rede de alerta é analisada a partir de mudanças no tempo de reação após um sinal de alerta; A orientação é examinada pelas variações no tempo de reação que acompanham as pistas indicando onde o alvo irá ocorrer; a rede executiva é examinada exigindo que o participante responda pressionando duas teclas apontando a direção (esquerda ou direita) de uma seta central cercada por formas congruentes, incongruentes ou neutras (80).

Avaliação de fatores genéticos

Foram coletadas amostras de saliva das crianças e dos pais usando kit salivar Oragene. O DNA foi extraído de acordo com o protocolo estabelecido pelo fabricante, usando o regente prepIT-L2P (DNA genotek). Em caso de indisponibilidade de saliva por parte de algum dos pais biológicos, a coleta foi feita de um irmão mais próximo da idade da criança. Foi calculado o escore de risco poligênico, um indicador que reflete informações acerca de um agregado matemático de risco conferido por variantes de DNA para estimar a probabilidade de um resultado específico, como por exemplo uma doença geneticamente determinada em um sujeito. Para o escore de risco poligênico para TDAH (TDAH PGS) utilizou-se o software

PRSice v2 (<https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>) e derivado de estatísticas sumárias do mais novo GWAS (2023) do Consórcio de Genômica Psiquiátrica e iPSYCH (disponível em <https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads>).

Neuroimagem

A ressonância magnética (RM) cerebral foi adquirida em dois centros usando um 1.5T General Electric Scanner. As sequências adquiridas foram: (a) tridimensional de alta resolução ponderado em T1; (b) imagem por tensor de difusão (DTI); (c) na conectividade intrínseca fMRI; (d) MT ON/OFF. Varredura total tempo foi de 28 minutos. As crianças foram convidadas a chegar uma hora mais cedo ao local do exame e estavam engajados em uma técnica recreativa e terapêutica para reduzir o sofrimento relacionado ao exame. Técnicas de dança, jogos teatrais, relaxamento, música, jogos recreativos e interativos foram usados como um método de dessensibilização. Uma simulação de a varredura do cérebro, usando um túnel de pano em uma maca com apresentação simultânea do ruído de fundo de cada sequência de ressonância magnética a ser realizada no protocolo de pesquisa também foi usado. Por se tratar de um estudo de acompanhamento, esses procedimentos foram tomados para melhorar a qualidade da avaliação.

Os dados de neuroimagem foram comparados a partir do agrupamento de fatores das alterações da estrutura cerebral que são mais comuns em indivíduos com TDAH. Tais alterações foram definidas a partir de resultados de mega-análises da literatura acerca do tema (17,18).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Usando uma metodologia tradicional de um estudo caso-controle, nossos resultados confirmaram os achados da literatura, com tamanhos de efeito similares com aqueles de outros estudos, conseguimos identificar que crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH tendem a mostrar não só escores de risco poligênico elevados, mas também reduções nos volumes subcorticais e um desempenho inferior em testes de função executiva em comparação aos seus pares sem o transtorno. Ao dividirmos o grupo de controle conforme o risco de desenvolver TDAH (baixo ou alto), observamos que as discrepâncias se tornaram ainda mais evidentes, sendo marcada por tamanhos de efeito de Cohen's d variando entre 0,20 e 0,60, duplicando praticamente a não-sobreposição nas três variáveis neurobiológicas avaliadas.

Adicionalmente, verificamos que as diferenças típicas entre casos e controles se dissipam quando ajustamos os resultados pelo número de sintomas de TDAH, enquanto que as análises que levam em conta o risco mantêm sua significância estatística. Isso sinaliza que os impactos neurobiológicos identificados se relacionam diretamente com o TDAH e o nível de risco dos participantes, mais do que com manifestações comportamentais isoladas. Notavelmente, indivíduos sem o diagnóstico, mas classificados como de alto risco, não apresentaram variações significativas nas métricas avaliadas em comparação aos indivíduos com TDAH.

5.1 Artigo

Submetido à *European Child & Adolescent Psychiatry*.

Enhanced Neurobiological Biomarker Differentiation for Attention-deficit/Hyperactivity Disorder through a Risk-Informed Case-Control Design

Igor Duarte BS¹⁻³, Mauricio Scopel Hoffman MD PhD^{1,3-5}, Giovanni A. Salum MD PhD^{1, 3, 6}, Douglas Teixeira Leffa MD PhD⁷, Sintia Belangero MD PhD^{8,9}, Marcos Santoro PhD^{8,10}, Vanessa Kiyomi Ota PhD⁹, Lucas Toshio Ito BS^{8,9}, Pedro M. Pan MD PhD^{3,8}, Luis C. Farhat MD PhD¹¹, Aja Louise Murray PhD¹², Euripedes C. Miguel MD PhD^{3,11}, Christian Kieling MD PhD¹, Luis Augusto Rohde MD PhD^{1-3, 13}, Arthur Caye MD PhD^{1-3,}

11

1 - Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2 - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders Program (ProDAH), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

3 - National Center for Research and Innovation in Mental Health (CISM), São Paulo, Brazil.

4 - Mental Health Epidemiology Group (MHEG), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

5 - Care Policy and Evaluation Centre, London School of Economics and Political Science, London, UK.

6 - Child Mind Institute, New York, USA.

7 - Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

8 - Laboratory of Integrative Neurosciences, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

9 - Department of Morphology and Genetics, UNIFESP, São Paulo, Brazil.

10 - Department of Biochemistry, Universidade Federal de São Paulo, Brazil.

11 - Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

12 - Department of Psychology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK.

13 - Medical Council, UniMAX and UniFAJ, Brazil.

This study was supported with grants from the National Institute of Development Psychiatric for Children and Adolescents (INPD): Grant: Fapesp 2014/50917-0 - CNPq 465550/2014-2. This study was also supported with grants from the National Center for Research and Innovation in Mental Health (CISM): Grant Fapesp 2021/12901-9 and Banco Industrial do Brasil S/A

*Corresponding author: Arthur Caye; E-mail address: arthurcaye@gmail.com

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os impactos negativos associados ao TDAH afetam significativamente um grande número de indivíduos ao longo da vida, vinculando-se estreitamente a consequências adversas e a dificuldades no desenvolvimento (7). Achados consistentes na literatura revelaram que indivíduos com TDAH têm uma predisposição aumentada a enfrentar resultados negativos ao longo de suas vidas, incluindo uma maior probabilidade de incidência de abuso de substâncias (81), maior exposição a riscos sexuais (82), dificuldades financeiras (83), problemas em regular as emoções (84,85), maiores dificuldades em manter-se em relacionamentos conjugais (86), além de uma maior taxa de mortalidade precoce (87), entre outros problemas (8,88,89).

Nos últimos anos, presenciamos grandes avanços no diagnóstico e tratamento desta condição, mas por outro lado, também foi possível observar o surgimento de um dilema importante em relação às pesquisas em saúde mental (43). Esse impasse gira em torno do descompasso entre os avanços científicos e aplicação bem sucedida de biomarcadores na psiquiatria, evidenciando um *gap* entre a teoria e a prática no campo. Em pesquisas recentes, pesquisadores têm sugerido que superar a dicotomização e usar abordagens enriquecidas por risco, podem trazer avanços consideráveis nas pesquisas e validação de biomarcadores para os transtornos mentais (1,46)

Em direção à estes achados, objetivamos com este estudo contribuir com o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do TDAH, concentrando-se na relevância de identificar biomarcadores e desenvolver abordagens diagnósticas e terapêuticas personalizadas. Aqui, não só conseguimos expandir os achados anteriores sobre diferenças em biomarcadores candidatos em caso-controle, mas também, ao adotar uma metodologia informada por risco, fomos capazes de evidenciar contrastes neurobiológicos significativamente mais acentuados entre sujeitos com TDAH e grupos de controle diferenciados por seu nível de risco. Esta estratégia se apresenta como uma alternativa para superar as fronteiras das análises binárias padrão, possibilitando avanços na descoberta acerca da complexidade do transtorno com uma perspectiva mais detalhada.

Durante este estudo, empregamos uma calculadora de risco multivariada para abordar a complexidade inerente à definição de riscos em saúde mental. Esse método se distingue por considerar outros fatores importantes em comparação com abordagens mais simplistas, que determinam o risco com base exclusivamente no histórico familiar de doenças mentais (90). Reforçamos a ideia de que a estratificação de risco nos grupos de controle é essencial para minimizar a heterogeneidade em estudos neuropsiquiátricos, potencializando a identificação de

biomarcadores específicos e permitindo intervenções mais precoces e adaptadas. Além disso, conseguimos demonstrar que as diferenças encontradas podem estar intrinsecamente associadas à patologia do TDAH e ao risco individual, e não somente aos reflexos da gravidade dos sintomas.

Observamos que, ao adotar um desenho de estudo caso-controle convencional, a significância estatística das comparações não se manteve após o ajuste por sintomas. Por outro lado, a metodologia enriquecida por risco continuou apresentando bons índices estatísticos, apesar de uma diminuição nos tamanhos dos efeitos observados. Isso sugere que essa abordagem detém um potencial significativo ao incorporar os efeitos dos sintomas nessas medidas de avaliação. Este estudo não está isento de limitações. Uma das principais reside no uso de um número restrito de variáveis na calculadora de risco, o que não capta a ampla gama de fatores associados ao TDAH. Além disso, a dimensão da amostra utilizada neste estudo é consideravelmente menor do que a empregada em consórcios internacionais, sendo ainda mais expressiva nos dados de neuroimagem. Vale ressaltar que a maioria dos grandes estudos genéticos baseia-se em dados de populações europeias. Isso pode complicar a aplicabilidade e a criação de PGS, devido às marcantes diferenças culturais e genéticas entre países latino-americanos e europeus. Ao usarmos uma abordagem com medidas unidimensionais, podemos ter reduzido os efeitos observados na arquitetura genética dos diferentes grupos de risco e dos grupos de casos de TDAH.

Em conclusão, este trabalho evidencia a eficácia de designs de pesquisa orientados pelo risco nas comparações entre volumes subcorticais, escores de risco poligênico, e funções executivas, bem como o valor de biomarcadores neurobiológicos na distinção de indivíduos afetados pelo transtorno em comparação com aqueles não afetados. Demonstramos o potencial de uma abordagem focada no risco para aumentar os tamanhos de efeito nas comparações realizadas. Os resultados apontam para novas direções em pesquisas futuras, destacando a necessidade de investigar mais profundamente as relações entre risco, patologia e resiliência em transtornos neuropsiquiátricos.

REFERÊNCIAS

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, DeLorenzo C, Domschke K, Horga G, et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry*. 2023 Jun;22(2):236–62.
2. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*. 2020 May 15;11:432.
3. Yee CM, Javitt DC, Miller GA. Replacing *DSM* Categorical Analyses With Dimensional Analyses in Psychiatry Research: The Research Domain Criteria Initiative. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec 1;72(12):1159.
4. Coghill D, Sonuga-Barke EJS. Annual Research Review: Categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders – implications of recent empirical study. *Child Psychology Psychiatry*. 2012 May;53(5):469–89.
5. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 6;1:15020.
6. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, Cortese S, Hartman CA, Hollis C, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Feb 22;10(1):11.
7. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021 Sep;128:789–818.
8. Armstrong D, Lycett K, Hiscock H, Care E, Sciberras E. Longitudinal Associations Between Internalizing and Externalizing Comorbidities and Functional Outcomes for Children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015 Oct;46(5):736–48.
9. Alderson RM, Hudec KL, Patros CH, Kasper LJ. Working memory deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an examination of central executive and storage/rehearsal processes. *J Abnorm Psychol*. 2013 May;122(2):532–41.
10. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, 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*. 2017 Apr;4(4):310–9.
11. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019 Jan;51(1):63–75.
12. Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM, Hechtman LT, Kennedy TM, Owens E, et al. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *AJP*. 2022 Feb;179(2):142–51.

13. Caye A, Rocha TBM, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jul 1;73(7):705–12.
14. Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, Arseneault L, Hechtman L, et al. Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Dec;18(12):111.
15. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, Walters R, Therrien K, Nielsen TT, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet*. 2023 Feb;55(2):198–208.
16. Agnew-Blais JC, Belsky DW, Caspi A, Danese A, Moffitt TE, Polanczyk GV, et al. Polygenic Risk and the Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder From Childhood to Young Adulthood: Findings From a Nationally Representative Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2021 Sep;60(9):1147–56.
17. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *AJP*. 2019 Jul;176(7):531–42.
18. Hoogman M, Rooij D, Klein M, Boedhoe P, Ilioska I, Li T, et al. Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure. *Human Brain Mapping*. 2022 Jan;43(1):37–55.
19. Bhullar A, Kumar K, Anand A. ADHD and Neuropsychology: Developmental Perspective, Assessment, and Interventions. *Annals of Neurosciences*. 2023 Jan;30(1):5–7.
20. Caye A, Agnew-Blais J, Arseneault L, Gonçalves H, Kieling C, Langlely K, et al. A risk calculator to predict adult attention-deficit/hyperactivity disorder: generation and external validation in three birth cohorts and one clinical sample. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 May 15;29:e37.
21. Lorenzi CH, Teixeira Leffa D, Bressan R, Belangero S, Gadelha A, Santoro ML, et al. Replication of a predictive model for youth ADHD in an independent sample from a developing country. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Aug 12;
22. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S, Fusar-Poli P, Steyerberg EW, Stahl D, et al. Clinical prediction models in psychiatry: a systematic review of two decades of progress and challenges. *Mol Psychiatry*. 2022 Jun;27(6):2700–8.
23. Salum GA, Gadelha A, Pan PM, Moriyama TS, Graeff-Martins AS, Tamanaha AC, et al. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2015 Mar;24(1):58–73.
24. Barkley RA, editor. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. Fourth edition. New York: The Guilford Press; 2015. 898 p.
25. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Def Hyp Disord*. 2010 Dec;2(4):241–55.

26. Breda V, Rohde LA, Menezes AMB, Anselmi L, Caye A, Rovaris DL, et al. The neurodevelopmental nature of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Br J Psychiatry*. 2021 Jan;218(1):43–50.
27. Laufer MW, Denhoff E, Solomons G. Hyperkinetic Impulse Disorder in Children's Behavior Problems: *Psychosomatic Medicine*. 1957 Jan;19(1):38–49.
28. Barkley RA, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *J Atten Disord*. 2012 Nov;16(8):623–30.
29. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):97–109.
30. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727–38.
31. Mallett CA, Natarajan A, Hoy J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A DSM Timeline Review. *International Journal of Mental Health*. 2014 Oct 2;43(4):36–60.
32. Pereira MEC. Cullen e a introdução do termo "neurose" na medicina. *Rev latinoam psicopatol fundam*. 2010 Mar;13(1):128–34.
33. Anselmi L, Menezes AMB, Barros FC, Hallal PC, Araujo CL, Domingues MR, et al. Early determinants of attention and hyperactivity problems in adolescents: the 11-year follow-up of the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cadernos De Saude Publica*. 2010 Oct;26(10):1954–62.
34. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *Jornal de Pediatria*. 2004;80(2):61–70.
35. Coghill D, Spiel G, Baldursson G, Döpfner M, Lorenzo MJ, Ralston SJ, et al. Which factors impact on clinician-rated impairment in children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec;15 Suppl 1:I30-7.
36. Groom MJ, Van Loon E, Daley D, Chapman P, Hollis C. Driving behaviour in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec;15(1):175.
37. Vaa T. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: A meta-analysis. *Accident Analysis & Prevention*. 2014 Jan;62:415–25.
38. Schiavone N, Virta M, Leppämäki S, Launes J, Vanninen R, Tuulio-Henriksson A, et al. Mortality in individuals with childhood ADHD or subthreshold symptoms – a prospective perinatal risk cohort study over 40 years. *BMC Psychiatry*. 2022 Dec;22(1):325.
39. Berger I, Slobodin O, Aboud M, Melamed J, Cassuto H. Maturational delay in ADHD: evidence from CPT. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 30];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00691/abstract>

40. Cheung K, Dierckx B, El Marroun H, Hillegers MHJ, Stricker BH, Visser LE. Methylphenidate Treatment Adherence and Persistence in Children in the Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021 Apr;31(3):205–13.
41. Shrestha M, Lautenschleger J, Soares N. Non-pharmacologic management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(S1):S114–24.
42. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Feb;243(3):213–21.
43. Cortese S, Solmi M, Michelini G, Bellato A, Blanner C, Canozzi A, et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. *World Psychiatry*. 2023 Feb;22(1):129–49.
44. Buitelaar J, Bölte S, Brandeis D, Caye A, Christmann N, Cortese S, et al. Toward Precision Medicine in ADHD. *Front Behav Neurosci*. 2022 Jul 6;16:900981.
45. Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2229–34.
46. Parlatini V, Bellato A, Gabellone A, Margari L, Marzulli L, Matera E, et al. A state-of-the-art overview of candidate diagnostic biomarkers for Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2024 Mar 26;1–13.
47. Li JJ, He Q. Polygenic Scores for ADHD: A Meta-Analysis. *Res Child Adolesc Psychopathol*. 2021 Mar;49(3):297–310.
48. Barkley RA, Murphy KR. Impairment in occupational functioning and adult ADHD: the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 May;25(3):157–73.
49. Kamradt JM, Ullsperger JM, Nikolas MA. Executive function assessment and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: tasks versus ratings on the Barkley deficits in executive functioning scale. *Psychol Assess*. 2014 Dec;26(4):1095–105.
50. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):562–75.
51. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020 Sep 1;15(9):2759–72.
52. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019 Jan;51(1):63–75.
53. Esteller-Cucala P, Maceda I, Demontis D, Borglum AD, Neale B, Faraone SV, et al. IDENTIFICATION OF POLYGENIC ADAPTATION IN ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER USING GWAS DATA. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29:S889–S889.

54. Adhikari K, Mendoza-Revilla J, Sohail A, Fuentes-Guajardo M, Lampert J, Chacón-Duque JC, et al. A GWAS in Latin Americans highlights the convergent evolution of lighter skin pigmentation in Eurasia. *Nat Commun*. 2019 Jan 21;10(1):358.
55. 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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019 May;100:1–8.
56. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. ed., reprint. New York, NY: Psychology Press; 2009. 567 p.
57. Li T, Van Rooij D, Roth Mota N, Buitelaar JK, The ENIGMA ADHD Working Group, Hoogman M, et al. Characterizing neuroanatomic heterogeneity in people with and without ADHD based on subcortical brain volumes. *Child Psychology Psychiatry*. 2021 Sep;62(9):1140–9.
58. Fan L, Wang Y. The relationship between executive functioning and attention deficit hyperactivity disorder in young children: A cross-lagged study. *Current Psychology*. 2022;
59. Marije Boonstra A, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*. 2005 Aug;35(8):1097–108.
60. Anderman EM, Gilman R, Liu X, Ha SY. The relations of inattention and hyperactivity to academic cheating in adolescents with executive functioning problems. *Psychology in the Schools*. 2022 Apr;59(4):784–99.
61. Baek Y, 김지연. The Differences of Memory Defect and Executive Function in Normal Children and ADHD Children. *Korea Journal of Counseling*. 2007;8(1):333–49.
62. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. 1997 Jan;121(1):65–94.
63. Barkley RA. Advancing age, declining ADHD. *Am J Psychiatry*. 1997 Sep;154(9):1323–5.
64. Rapport MD, Alderson RM, Kofler MJ, Sarver DE, Bolden J, Sims V. Working Memory Deficits in Boys with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The Contribution of Central Executive and Subsystem Processes. *J Abnorm Child Psychol*. 2008 Aug;36(6):825–37.
65. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-Analysis of Intellectual and Neuropsychological Test Performance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology*. 2004 Jul;18(3):543–55.
66. Miklós, Futó, Komáromy, Balázs. Executive Function and Attention Performance in Children with ADHD: Effects of Medication and Comparison with Typically Developing Children. *IJERPH*. 2019 Oct 10;16(20):3822.
67. Martel MM, Pan PM, Hoffmann MS, Gadelha A, Do Rosário MC, Mari JJ, et al. A general psychopathology factor (P factor) in children: Structural model analysis and external

- validation through familial risk and child global executive function. *Journal of Abnormal Psychology*. 2017 Jan;126(1):137–48.
68. Chekroud AM, Hawrilenko M, Loho H, Bondar J, Gueorguieva R, Hasan A, et al. Illusory generalizability of clinical prediction models. *Science*. 2024 Jan 12;383(6679):164–7.
 69. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York, NY: Springer; 2009. 497 p. (Statistics for biology and health).
 70. Chan L, Simmons C, Tillem S, Conley M, Brazil IA, Baskin-Sommers A. Classifying Conduct Disorder Using a Biopsychosocial Model and Machine Learning Method. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022 Feb 22;
 71. Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2018;14(1):91–118.
 72. Foreman D, Morton S, Ford T. Exploring the clinical utility of the Development And Well-Being Assessment (DAWBA) in the detection of hyperkinetic disorders and associated diagnoses in clinical practice. *Child Psychology Psychiatry*. 2009 Apr;50(4):460–70.
 73. Aebi M, Kuhn C, Metzke CW, Stringaris A, Goodman R, Steinhausen HC. The use of the development and well-being assessment (DAWBA) in clinical practice: a randomized trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Oct;21(10):559–67.
 74. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of Child and Adolescent Psychiatric Disorders in Southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004 Jun;43(6):727–34.
 75. Wechsler. *WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças*. 2002.
 76. Dias-Viana JL, Gomes GVA. Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC): análise da produção de artigos científicos brasileiros. *PsiRev*. 2019 Aug 12;28(1):9–36.
 77. Vandierendonck A, Kemps E, Fastame MC, Szmalec A. Working memory components of the Corsi blocks task. *British Journal of Psychology*. 2004 Feb;95(1):57–79.
 78. Hogan AM, Vargha-Khadem F, Kirkham FJ, Baldeweg T. Maturation of action monitoring from adolescence to adulthood: an ERP study. *Developmental Sci*. 2005 Nov;8(6):525–34.
 79. Bitsakou P, Psychogiou L, Thompson M, Sonuga-Barke EJS. Inhibitory deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of basic processing efficiency and IQ. *J Neural Transm*. 2008 Feb;115(2):261–8.
 80. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002 Apr 1;14(3):340–7.
 81. Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, Wilens TE. The Complicated Relationship Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Mar;16(3):436.

82. Flory K, Molina BSG, Pelham, Jr. WE, Gnagy E, Smith B. Childhood ADHD Predicts Risky Sexual Behavior in Young Adulthood. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2006 Dec;35(4):571–7.
83. Pelham WE, Page TF, Altszuler AR, Gnagy EM, Molina BSG, Pelham WE. The long-term financial outcome of children diagnosed with ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2020 Feb;88(2):160–71.
84. Corbisiero S, Mörstedt B, Bitto H, Stieglitz RD. Emotional Dysregulation in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Validity, Predictability, Severity, and Comorbidity. *J Clin Psychol*. 2017 Jan;73(1):99–112.
85. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *AJP*. 2014 Mar;171(3):276–93.
86. Wymbs BT, Canu WH, Sacchetti GM, Ranson LM. Adult ADHD and romantic relationships: What we know and what we can do to help. *J Marital Family Therapy*. 2021 Jul;47(3):664–81.
87. Sun S, Kuja-Halkola R, Faraone SV, D’Onofrio BM, Dalsgaard S, Chang Z, et al. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2019 Nov 1;76(11):1141.
88. Bron TI, Bijlenga D, Breuk M, Michielsen M, Beekman ATF, Kooij JJS. Risk factors for adverse driving outcomes in Dutch adults with ADHD and controls. *Accident Analysis and Prevention*. 2018 Feb;111:338–44.
89. Dey M, Mohler-Kuo M, Landolt MA. Health-related quality of life among children with mental health problems: a population-based approach. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012 Jun 18;10.
90. van Rooij D, Hartman CA, Mennes M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, et al. Altered neural connectivity during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *NeuroImage: Clinical*. 2015;7:325–35.