



**UNIVERSIDADE TIRADENTES
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**ELISAMA REBECA RODRIGUES DOS ANJOS SILVA
GUSTAVO SILVA RIBEIRO**

**BIOMARCADORES UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO
DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE (TDAH)**

**ARACAJU-SE
2022**

**ELISAMA REBECA RODRIGUES DOS ANJOS SILVA
GUSTAVO SILVA RIBEIRO**

**BIOMARCADORES UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO
DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Tiradentes,
como requisito parcial à obtenção do grau de
bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof.^a Dra. Mônica Batista
de Almeida.

ARACAJU-SE

2022

**ELISAMA REBECA RODRIGUES DOS ANJOS SILVA
GUSTAVO SILVA RIBEIRO**

**BIOMARCADORES UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO
DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Tiradentes,
como um dos pré-requisitos para a obtenção
do grau de Bacharel em Farmácia.

Prof.^a Dra. Mônica Batista de Almeida

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dra. Mônica Batista de Almeida
Universidade Tiradentes

1º Examinador

2º Examinador

.....

ARACAJU-SE

2022

Resumo

O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno complexo do neurodesenvolvimento. Considerado anteriormente como um transtorno de classe infanto juvenil, hoje em dia é reconhecido que adultos podem ter esse transtorno. A prevalência global é de 5-10% para as crianças, sendo que dessas, 30-65% continuam com os sintomas até a fase adulta. A sua etiologia e fisiopatologia não foram totalmente elucidadas, porém, estudos relatam causas multifatoriais: bases genéticas, distúrbios ambientais e disfunção neurobiológica em estruturas corticais e subcorticais, sendo o neurotransmissor dopamina, o mais amplamente estudado. O diagnóstico do TDAH é estritamente clínico, baseado no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-V) e na Classificação Internacional de Doenças (CID), como depende muito da interpretação dos personagens inseridos no cenário do diagnóstico, torna isso algo muito subjetivo, aumentando as chances de diagnósticos errados. Avaliando a subjetividade do diagnóstico atual, esse projeto dedicou-se a realizar uma revisão integrativa acerca de biomarcadores promissores para a realização de um diagnóstico mais preciso e objetivo. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e google acadêmico, após avaliação dos critérios de inclusão: ano de publicação (2017-2022, exceção de 6 artigos dos anos de 2014 e 2016) e artigos que dissertem sobre os biomarcadores de TDAH; e critérios de exclusão, foram avaliados 42 artigos. A maioria dos estudos atuais apontam os biomarcadores químicos e fisiológicos, Monoamina oxidase, magnésio, ocitocina e EEG como promissores, porém, pelas limitações de estudos quanto à dificuldade de se ter um grupo homogêneo, a difícil obtenção de uma amostra expressiva de número de pessoas para isso, e o desafio que o TDAH apresenta por representar heterogeneidade em sua fisiopatologia, faz com que sejam necessários muitos estudos para que um biomarcador seja, de fato, implementado para contribuir de forma efetiva em diagnósticos de pessoas com TDAH.

Palavras-chave: TDAH, diagnóstico e biomarcadores.

Abstract

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a complex neurodevelopmental disorder. Formerly considered to be a child and adolescent class disorder, it is now recognized that adults can have this disorder. The global prevalence is 5-10% for children, and of these, 30-65% continue with symptoms into adulthood. Its etiology and pathophysiology have not been fully elucidated, however, studies report multifactorial causes: genetic bases, environmental disturbances and neurobiological dysfunction in cortical and subcortical structures, with the neurotransmitter dopamine being the most widely studied. The diagnosis of ADHD is strictly clinical, based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) and the International Classification of Diseases (ICD), as it depends a lot on the interpretation of the characters inserted in the diagnosis scenario, making this something very subjective, increasing the chances of wrong diagnoses. Evaluating the subjectivity of the current diagnosis, this project was dedicated to carrying out an integrative review about promising biomarkers for a more accurate and objective diagnosis. For the research, the following databases were used: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and google academic, after evaluating the inclusion criteria: year of publication (2017-2022, except for 6 articles from 2014 and 2016) and articles that discuss ADHD biomarkers; and exclusion criteria, 42 articles were evaluated. Most current studies point to chemical and physiological biomarkers, Monoamine oxidase, magnesium, oxytocin and EEG as promising, however, due to the limitations of studies regarding the difficulty of having a homogeneous group, the difficulty of obtaining an expressive sample number of people for this, and the challenge that ADHD presents for representing heterogeneity in its pathophysiology, makes many studies necessary for a biomarker to be, in fact, implemented to contribute effectively in diagnoses of people with ADHD.

Keywords: ADHD, diagnosis and biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), é um distúrbio complexo do neurodesenvolvimento, que possui causas multifatoriais. Embora, sua etiologia ainda não esteja bem esclarecida, as evidências de estudos recentes apontam os seguintes fatores como seus possíveis determinantes: bases genéticas,

distúrbios ambientais e disfunção neurobiológica em estruturas corticais e subcorticais (KIRKLAND, HOLTON, 2019).

No entanto, apesar de já ter sido tratado como um transtorno do âmbito infanto-juvenil, o aumento nos diagnósticos do TDAH no adulto, está direcionando ao reconhecimento da sua existência nessa faixa etária (TAKASHI, ISHIZUKA, INADA, 2021).

Dados sobre a prevalência global do TDAH, podem ter variações de 5-20% de um estudo para outro, isso ocorre devido ao critério de inclusão de cada pesquisa. No entanto, as informações mais aceitas são as que na infância a estimativa é de 5-10%, enquanto que desse número, cerca de 30-65% permanecem com sintomas até a idade adulta, ao passo que estudos epidemiológicos transversais do ano de 2014 e 2017, afirmam que há uma prevalência de 2-4% de TDAH na fase adulta (ALBRECHT et al,2020;THEODÓRIO, SILVA, SCARDOVELLI, 2020).

Deve-se levar em consideração que os três sintomas clássicos do TDAH consistem em: desatenção persistente, hiperatividade e/ou impulsividade. A prevalência de cada um desses sintomas é o que vai indicar qual dos três subtipos desse transtorno o indivíduo possui. Sendo assim, a pessoa que dispõe desse quadro, o tem atrelado a sinais de baixa auto-estima, dificuldades de aprendizagem, baixo desempenho acadêmico e dificuldades na área profissional, além de transtornos psicológicos como ansiedade e depressão (NOBRE et al, 2017).

Vale ressaltar que pesquisas científicas chegaram à conclusão de que após o diagnóstico correto, indivíduos apresentam uma melhora bastante significativa na auto-estima, qualidade de vida e na sua produtividade (PAWASCAR et al; 2019).

Desse modo, o diagnóstico do TDAH é estritamente clínico, e é baseado no Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-V) e na Classificação Internacional de Doenças (CID), que leva em consideração um padrão persistente de pelo menos um dos sintomas nos diversos ambientes em que o indivíduo frequenta: social, profissional, educacional e familiar. Para tal, o paciente e algumas pessoas que possuem contato regular com o mesmo nesses locais (ex. pais e professores) são entrevistados, levando-se em consideração a observação e interpretação do profissional de saúde (MANOS, GIULIANO, GEYER, 2017).

Por ter um perfil mais subjetivo e por depender muito da experiência do profissional que está analisando as informações, esse critério de diagnóstico está

sendo questionado, pois, não permite uma avaliação clara e objetiva do indivíduo. A fim de encontrar uma medida objetiva e mais confiável, muitos estudos estão sendo feitos para encontrar biomarcadores que ajudem no diagnóstico do TDAH (HOLLAND, SAYAL, 2019).

Um biomarcador é caracterizado como um indicador de um estado de saúde que pode ser medido concretamente e reproduzido de forma fidedigna. Um relatório do Consenso Federal Mundial de TDAH, publicado em 2012, discorre sobre algumas características que um biomarcador de TDAH deve ter, como: sensibilidade e especificidade diagnóstica $\geq 80\%$, além de ser confiável e acessível (HAGER et al; 2021).

Sendo assim, descobrir biomarcadores que podem ser utilizados para o diagnóstico do TDAH é algo de suma importância, visto que o biomarcador oferece a possibilidade de um diagnóstico mais preciso. Portanto, com o intuito de expor informações recentes acerca do assunto, o presente projeto visa a revisão de biomarcadores promissores para utilização no diagnóstico do TDAH.

2. METODOLOGIA

O estudo em questão trata-se de uma revisão narrativa através da pesquisa em artigos científicos, a partir do ano de 2017 até o ano atual, 2022(exceção de 6 artigos datados dos anos 2014 e 2016), acerca da possibilidade da utilização de biomarcadores no diagnóstico do TDAH.

A presente pesquisa deu-se início quando surgiu um questionamento: Será que existem biomarcadores que possam ser utilizados para um diagnóstico mais preciso do TDAH? Com o intuito de responder essa questão, com embasamento científico e veracidade, foram pesquisados artigos científicos nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(MEDLINE) e google acadêmico.

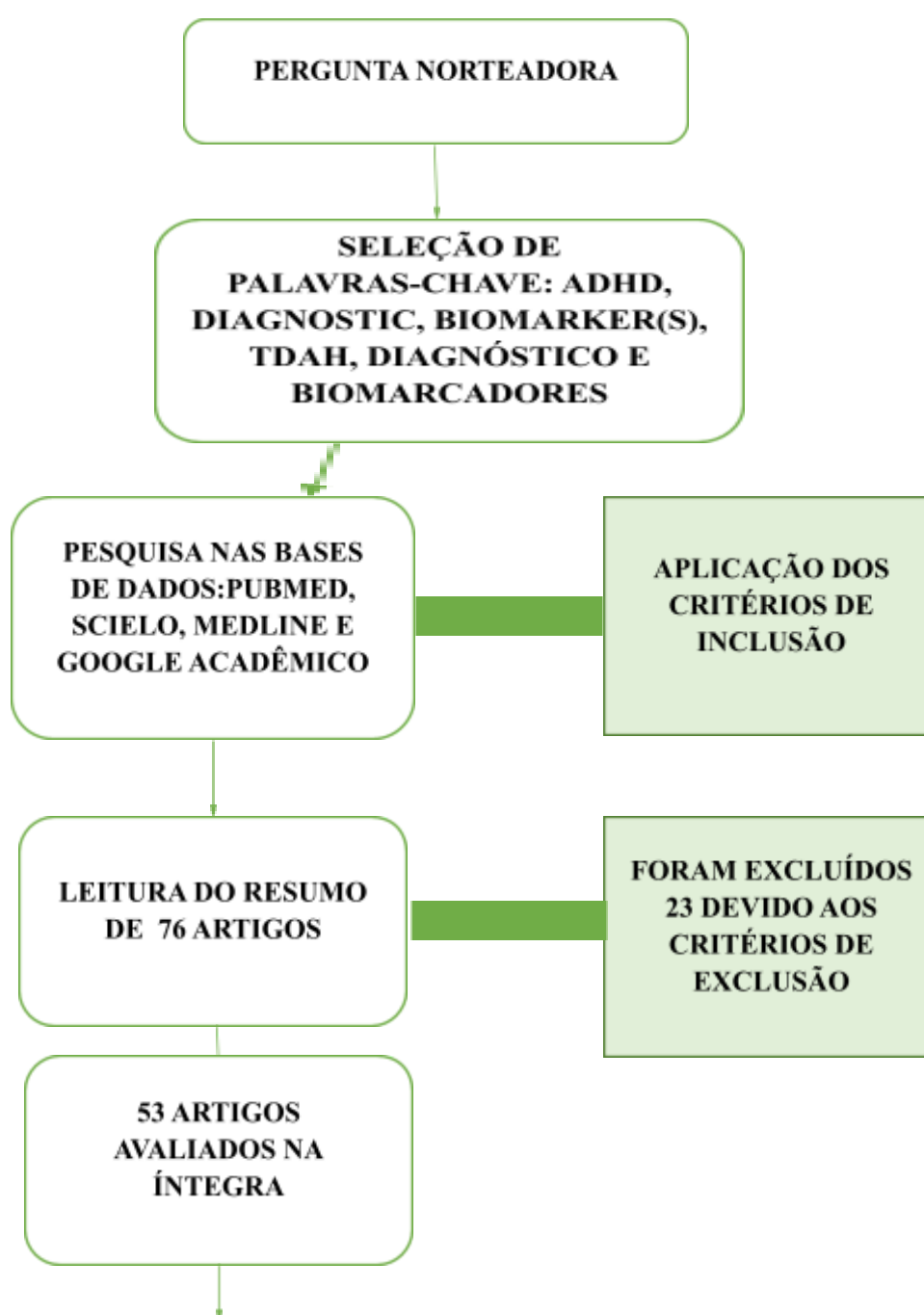
Para a pesquisa nessas bases de dados foram utilizadas as palavras-chave: *ADHD*, *diagnosis*, e *biomarker(s)*. Em português significam respectivamente: TDAH, diagnóstico e biomarcadores.

Os critérios de inclusão usados nessa revisão foram: artigos dos últimos cinco anos (podendo ter período temporal aumentado se material se mostrar imprescindível) e artigos que dissertam diretamente sobre os biomarcadores no

diagnóstico de TDAH; enquanto que os critérios de exclusão consistiram em teses, dissertações, livros e matérias de sites; artigos que fugiam do questionamento proposto nesse estudo e artigos que não estavam dentro do período já referenciado.

Mediante os critérios utilizados na busca, foram lidos resumos de **76** artigos, sendo selecionados para aplicação nesse estudo **42**, já que esses estavam de acordo com os parâmetros utilizados para inclusão. A figura 1 demonstra como a metodologia foi realizada.

Figura 1 - Diagrama da metodologia aplicada na revisão integrativa.



42 ARTIGOS
SELECIONADOS PARA
DESENVOLVIMENTO
DO ESTUDO

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Etiologia e Fisiopatologia do TDAH

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento que atinge desde crianças a adultos. Considerado um transtorno crônico e 80% hereditário, é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade. O TDAH é dividido em três subtipos, determinados pela prevalência e intensidade de seus sintomas: Predominantemente desatento, predominantemente hiperativo e combinado (combinação dos outros dois subtipos) (THEODÓRIO, SILVA, SCARDOVELLI, 2020).

Apesar de representar um dos transtornos mais comuns, sua etiologia ainda não se encontra bem elucidada. Sabe-se, porém, que sua etiologia é heterogênea, visto que, estudos recentes apontam fatores: gestacionais, perinatais e genéticos como possíveis responsáveis pela incidência do TDAH (JARAMILLO, SOLIS, HERRERA-MORALES, 2021).

3.1.1 Condições gestacionais e perinatais

O nascimento prematuro, é de 2,6 a 4,0 vezes mais frequente em bebês com peso baixo. Esse nascimento antes do esperado, abre espaço para uma má formação ou alterações da neurogênese, além de ser associado à morte celular. Esses fatores levam a uma redução do espaço cortical, algo visto em pacientes com TDAH (BANASCHEWSKI et al, 2017; JARAMILLO, SOLIS, HERRERA-MORALES, 2021).

Além disso, fatores alimentares também influenciam na neurogênese. O ácido graxo poliinsaturado ácido docosahexaenóico (DHA) é um componente importante para o desenvolvimento neural, pois ele promove a proliferação e diferenciação de precursores neurais. Em adultos com TDAH foram encontrados níveis séricos reduzidos de DHA. Ao passo que uma diminuição do DHA tem sido associada ao TDAH e outros transtornos do neurodesenvolvimento. Portanto, a desnutrição em uma grávida representa um fator de risco para o desenvolvimento de TDAH em seu bebê (BONVICINI, FARAONE, SCASSELLATI, 2016).

Outra questão relacionada à nutrição é o elevado consumo de sacarose. Em um estudo com ratas realizado por Choi e colaboradores, em 2015, foi exposto que após ingestão de altas doses de sacarose em ratas grávidas, os seus filhotes nasciam com sintomas semelhantes ao TDAH, observado aumento da atividade locomotora, impulsividade e desatenção, foi observado também o aumento do número de transportador de dopamina (DAT1) e diminuição na expressão dos receptores deste neurotransmissor (JARAMILLO, SOLIS, HERRERA-MORALES, 2021).

3.1.2 Condições genéticas

Há um número expressivo de estudos acerca da relação entre genética e TDAH. Muitos dos genes supostamente envolvidos nesse transtorno, participam dos processos de neurogênese, neurotransmissão, sinaptogênese e localização dos receptores dos neurônios. Sendo um dos genes mais estudados, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (BANASCHEWSKI et al, 2017).

O BDNF é uma neurotrofina com alta concentração no cérebro, principalmente no córtex e no hipocampo. Possui grande importância para o desenvolvimento neuronal, já que atua na proliferação, diferenciação, migração e maturação neuronal, como também é fundamental na sinaptogênese (CAMUSO et al, 2022).

Essa neurotrofina tem sido muito estudada na área de fisiopatologia do TDAH. O BDNF é importante na síntese e liberação de dopamina, importante neurotransmissor para a fisiopatologia do TDAH, em neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. É proposto que baixos níveis do BDNF têm relação com a diminuição do volume cerebral, o que é observado em pacientes com TDAH (CONTRERAS et al, 2017).

Por ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, as concentrações plasmáticas de BDNF são altamente correlacionadas com seus níveis no líquido cefalorraquidiano. Estudos realizados nos anos de 2013 e 2014, respectivamente por Corominas-Roso et al e Saadat *et al*, indicam uma menor concentração de BDNF no plasma de pacientes com TDAH, tanto em crianças quanto em adultos (JARAMILLO, SOLIS, HERRERA-MORALES, 2021).

Por outro lado, como resposta ao “raso esclarecimento” acerca da sua fisiopatologia, foram propostas hipóteses acerca da neurobiologia do TDAH,

envolvendo tanto alterações nas estruturas funcionais do cérebro, como também aos neurotransmissores envolvidos na comunicação desses canais (MEHTA et al, 2019).

3.1.3 Alterações estruturais e funcionais no TDAH

3.1.3.1 Córtex pré-frontal

O córtex pré frontal (CPF) é uma região altamente conectada com diversas áreas do cérebro, sejam corticais ou subcorticais. As áreas pré-motoras e motoras primárias, integrantes do córtex frontal, são ligadas aos gânglios de base e ao cerebelo para a execução de ações motoras complexas, sendo que a sua ligação ao cerebelo e mais precisamente ao núcleo caudado, confere a regulação da atenção e do comportamento pré-frontal (PINHEIRO et al, 2020; Costa et al, 2021).

Estudos iniciais acerca da neurobiologia do TDAH, relataram diminuição do volume ou da atividade do CPF em pessoas que possuíam TDAH. Em um estudo realizado por Shaw e colaboradores, em 2007, foi observado uma maturação mais lenta do CPF, enquanto que em outro estudo realizado pelo mesmo autor juntamente com outros colaboradores, em 2011, foi exposto que adolescentes com esse transtorno e com um controle mais baixo do impulso, tinham uma maturação mais lenta do CPF (MEHTA et al, 2019, SILVEIRA, 2022).

Outro sinal de que o córtex pré frontal possui relação com o TDAH é que quando ,em um paciente sem o transtorno, há uma lesão nessa região, esse indivíduo passa a apresentar sintomas que remetem ao TDAH, tais como: dificuldade de concentração, prejuízo na inibição corporal, impulsividade, distração fácil e reversão de recompensa e memória de trabalho (MEHTA et al, 2019).

3.1.3.2 Cerebelo

Conhecido por seu papel no equilíbrio corporal, estudos mais antigos realizados entre os anos de 1977 a 2006, discorrem sobre as alterações percebidas nessa estrutura em pacientes com TDAH. Mais especificamente, em um estudo realizado por Bussing et al e outro realizado por Castellanos et al, ambos no ano de 2002, relatam sobre a diminuição do volume do cerebelo em pacientes com TDAH (SILVEIRA, 2022).

3.1.4 Neurotransmissores

A hipótese de que alguns neurotransmissores estavam possivelmente envolvidos com a fisiopatologia do TDAH tem sido amplamente estudada e revisada, sendo a disfunção da dopamina (DA), sua teoria mais proeminente. A DA tem vários papéis de importância, atuando na regulação dos neurônios motores, função de

memória espacial, motivação, excitação, recompensa e prazer, comportamento sexual e náusea (KLEIN et al, 2018).

Há algumas pistas do envolvimento da dopamina na fisiopatologia do TDAH, sendo elas: a diminuição da liberação de dopamina, no corpo estriado, núcleo accumbens e córtex pré-frontal; diminuição do *turnover* de dopamina no córtex frontal e na substância negra. Por outro lado, a teoria de diminuição de dopamina nas fendas pré-sinápticas foi considerada confirmada quando percebeu-se que o metilfenidato, medicamento inibidor da recaptação da dopamina, tem sido um sucesso no tratamento do TDAH (RAHI, KUMAR, 2021).

Outro neurotransmissor que está sendo considerado nesse transtorno, é a norepinefrina (NE). A NE e a DA desempenham um papel fundamental na manutenção do humor, excitação e comportamento. Já é conhecido que situações de baixa excitação estão relacionadas com um baixo disparo de NE, como também, situações de alerta, que levam a um aumento do disparo fásico da NE e DA. Outro aspecto importante, diz respeito à enzima dopamina beta-hidroxilase (DBH). Estudos realizados nos anos de 2008 e 2009, afirmam que a redução da atividade dessa enzima, correlaciona a função executiva deficiente, falta de atenção e impulsividade (MEHTA et al, 2019).

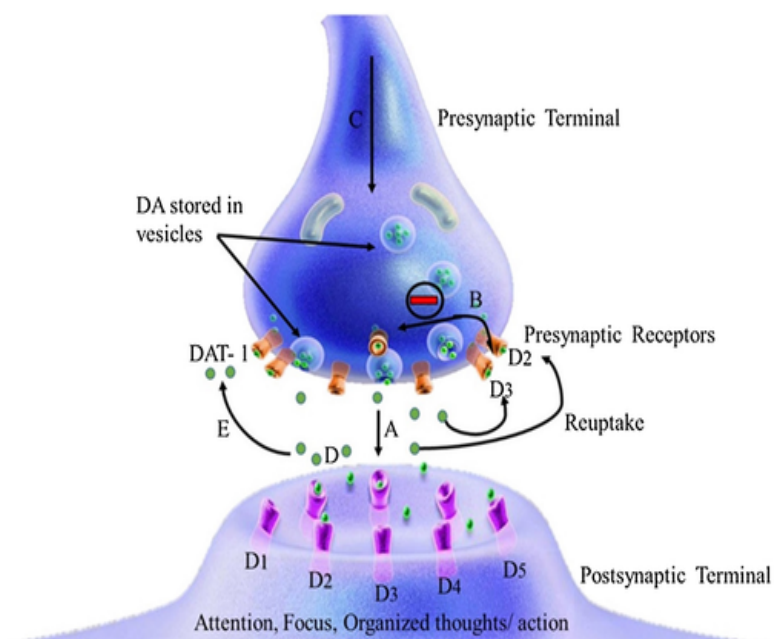


Figura 1: Atividade dos neurotransmissores da dopamina (RAHI, KUMAR, 2021).

O DA está presente nas vesículas circulares do neurônio pré sináptico e ele atua em 5 receptores(D1-D5) presentes no neurônio pós sináptico, sendo o D2 e D3

encontrados também nos neurônios pré sinápticos. Quando se tem a ausência de um potencial de ação, uma pequena quantidade de DA que se encontra nas vesículas, é liberada na fenda sináptica(A). Assim é constituído o pool tônico, que vai atuar nos receptores D2 e D3 do neurônio pré sináptico(B), os quais funcionam como uma regulação dos neurotransmissores extracelular, por sua vez, eles ativam o sistema de feedback inibitório, inibindo a liberação do DA (SHARMA, COUTURE, 2014; RAHI, KUMAR, 2021).

Quando se tem um potencial de ação(C), é liberada uma grande quantidade de dopamina na fenda sináptica com a grande missão de ligação e ativação dos receptores presentes no neurônio pós-sináptico, o que constitui o pool fásico(D). A quantidade liberada no pool fásico, depende da inibição por feedback do pool tônico. A ação de DA nos receptores pós sinápticos se encerra após recaptação dessas pelo transportador de dopamina (DAT-1), que as levará de volta para o interior do neurotransmissor pré sináptico(E) (SHARMA, COUTURE, 2014; RAHI, KUMAR, 2021).

A estimulação dos receptores pós sinápticos de DA/NE de forma moderada e precisa, culmina na atuação adequada de resposta, levando a uma atenção guiada e organização de pensamentos e ações. Por outro lado, quando a estimulação é acima do adequado isso tem o potencial de gerar desatenção, hiperatividade e impulsividade. No TDAH é estimado que o pool tônico seja reduzido, levando assim ao aumento de neurotransmissores no pool fásico (RAHI, KUMAR, 2021).

3.2 Diagnóstico do TDAH

O diagnóstico do TDAH, assim como grande parte dos transtornos do neurodesenvolvimento, é clínico, com base na observação comportamental e em seu relato. Usando como base os critérios diagnósticos do CID-11 e do DSM-V (manual padrão para o diagnóstico do TDAH), é realizado um processo de três fases que inclui: questionários, entrevistas e exclusão de outros transtornos, para que um indivíduo seja diagnosticado (WEIBEL et al, 2019).

Existem 18 sintomas usados como atributos para diagnóstico no DSM-V, nove para a apresentação desatenta, em que o indivíduo avaliado deve preencher no mínimo seis desses critérios e nove para apresentação hiperativa. Para que o indivíduo possa ser diagnosticado com uma dessas apresentações, faz-se necessário que o avaliado preencha no mínimo seis critérios (se o avaliado tiver

idade de 17 anos ou superior, é necessário o preenchimento de no mínimo cinco critérios) (MANOS, GIULIANO, GEYER, 2017).

No entanto, se o paciente preenche sete requisitos da apresentação desatenta e quatro da apresentação hiperativa, o seu diagnóstico é de TDAH predominantemente desatento, porém se o paciente preencher o mínimo ou mais, de ambas as apresentações, isso significa que o indivíduo tem o TDAH do tipo misto/combinação. Além disso, para o DSM-V é fundamental, para o diagnóstico do TDAH, levar em consideração esses aspectos (MANOS, GIULIANO, GEYER, 2017).

- Sintomas manifestados antes dos 12 anos de idade, ou seja, não é diagnosticado pelo DSM-V se o paciente só teve os sintomas manifestados após essa idade (HOLLAND, SAYAL, 2019);
- Padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, isso sendo notado com expressividade em no mínimo dois diferentes ambientes frequentados pelo paciente. Ex: Ambiente social e escolar (HOLLAND, SAYAL, 2019);
- Exclusão de outros distúrbios de saúde comportamental que podem explicar os sintomas (HOLLAND, SAYAL, 2019).

A primeira fase é uma triagem realizada geralmente com a utilização de um questionário do tipo escalas de classificação. Esses questionários são formados com base em cada sintoma do DSM-V, ou seja, para cada sintoma, é formulada no mínimo uma pergunta que visa descobrir se o indivíduo possui aquele sintoma (WEIBEL et al, 2019).

Um exemplo de escalas de classificação é a ASR-1 a qual apresenta respostas relacionadas a frequências em escalas de 0-4, na qual 0 indica “nunca” e 4 indica “muitas vezes”. Após preenchido este questionário, é visto quantas questões obtiveram respostas acima da nota de corte, se no mínimo 4 questões forem acima da nota de corte, o teste é positivo e o indivíduo passa para a próxima fase de investigação (TROGNON, RICHARD, 2022).

A próxima etapa é a entrevista tanto com o paciente quanto com pessoas do seu convívio em diferentes contextos, tais como: social, profissional e escolar. O profissional de saúde irá questionar a respeito dos aspectos educacionais, tanto relacionado ao comportamento em sala de aula e as dificuldades enfrentadas no aprendizado quanto a fatores mais objetivos como o boletim escolar (KATZMAN et al, 2017; THEODÓRIO, SILVA, SCARDOVELLI, 2020).

No âmbito social e profissional, os entrevistados também serão questionados sobre o comportamento do paciente. Também é revisado o histórico médico, psicossocial e familiar. Assim, também faz-se necessário a investigação de comorbidades psiquiátricas, para exclusão de outros distúrbios que possam apresentar os mesmos sintomas. Nessa última fase, ainda avalia se os sintomas estiveram presentes nos 6 meses anteriores, para que não seja confundido com “sintomas passageiros” relacionados a outros aspectos (WEIBEL et al, 2019).

A terceira fase é a fase de análise, na qual, todas essas informações dadas pelo paciente e pelas pessoas do seu convívio e outras percebidas na entrevista (através da observação do próprio profissional de saúde), serão analisadas. É nessa etapa que acontece a exclusão de outros diagnósticos e a reafirmação de sintomas, mediante as respostas de como o indivíduo se vê, de como seus colegas e familiares o veem, e como o profissional viu seu comportamento (THEODÓRIO, SILVA, SCARDOVELLI, 2020).

Porém, muitas vezes o diagnóstico não é preciso, isso porque alguns fatores importantes podem não ser levados em consideração. O primeiro seria a diferença do diagnóstico de uma pessoa na idade adulta e uma pessoa na fase da infância ou adolescência (KAUR, KAHLON, 2022).

Os sinais clássicos do TDAH são a desatenção, hiperatividade e impulsividade. Em um aspecto infanto-juvenil é mais perceptível como acontece esses sintomas, a criança elétrica, o menino desatento, a menina que faz coisas a base do impulso. Porém, no adulto, esses sinais são apresentados de outra forma. A desatenção pode ser apresentada como a dificuldade de realizar tarefas (desorganização, preenchimento de planilhas, cumprir prazos), a hiperatividade infantil pode se apresentar como uma inquietação interior ou desconforto (WEIBEL et al, 2019).

Outro aspecto é que na fase adulta o diagnóstico de TDAH é mais complexo. Isso se deve ao fato de que 80% dos adultos com TDAH, apresentam ao menos um transtorno psiquiátrico existente. Isso pode sobrepor um transtorno mais diagnosticado ao TDAH, dessa forma, o mascarando. Uma característica diferencial do TDAH em adultos é a desregulação emocional, porém, pelos médicos estarem mais familiarizados em diagnosticar transtorno de humor, esse pode ser dado erroneamente como diagnóstico do paciente (KATZMAN et al, 2017).

Essa sobreposição de transtornos juntamente com o aspecto mais subjetivo do diagnóstico do TDAH, visto que o “padrão ouro” atual depende da interpretação dos informantes (paciente e pessoas do seu círculo) e dos médicos, abre margens para muitos erros. Um estudo realizado em 2012, com crianças e jovens brasileiros de todos os estados, identificou que de 459 indivíduos que foram diagnosticados com TDAH, aproximadamente 109 (23,7%) realmente a tinham (FERNANDES, MARCONDES, 2016).

O processo diagnóstico em psiquiatria é baseado em avaliação clínica das experiências subjetivas que são denominadas como sintomas e observação de comportamentos, denominados como sinais. Esse é o método de avaliação mais eficaz quando se fala em saúde mental, sendo um método preliminar no que se refere às demais especialidades da medicina, onde as avaliações objetivas são baseadas na maioria das vezes em testes biológicos (LIMA & NETO, 2021).

Ressalta-se que, os marcadores biológicos são 37 medidas que para serem úteis, precisam possuir sensibilidade e especificidade suficiente para permitir a caracterização de uma doença e que de preferência não possuam nenhuma ou quase nenhuma sobreposição a outras categorias nosológicas. Além da definição do diagnóstico, um biomarcador também pode estipular prognósticos e guiar tratamentos numa doença específica (SANTOS et al, 2019).

O desenvolvimento das neurociências e o uso universal dos mesmos parâmetros diagnósticos em vários grupos de pesquisa em todos os lugares do mundo, o conceito de biomarcadores se tornou um objetivo no horizonte da psiquiatria biológica. Mesmo com a ideia de aplicar medidas objetivas baseadas em pesquisas biológicas não ser algo relativamente novo, o interesse por biomarcadores cresceu sobremaneira nas últimas décadas não apenas na literatura científica especializada, esse fenômeno tomou força no meio social, onde criou-se a ideia de que medidas objetivas podem resolver o cenário das classificações psiquiátricas baseadas no agrupamento de sintomas (AGUIAR & ORTEGA, 2017).

Essas expectativas foram parcialmente frustradas, visto que, com o avanço das neurociências nos últimos tempos, as pesquisas acerca da prática clínica permanecem bastante limitadas, por causa de diversos fatores. O objetivo principal no que diz respeito a biomarcadores é acerca da identificação dos transtornos por meio dos marcadores biológicos. Porém, devido à heterogeneidade dos constructos diagnósticos e a não representação deles das doenças de fato, as possibilidades

levam as pesquisas acerca da prática clínica até o momento, falhas (VIEIRA et al, 2016).

Portanto, notando-se essas dificuldades de obtenção de um diagnóstico correto, indubitavelmente, é de importância máxima que possa existir uma medida objetiva e mais confiável para que seja realizado um diagnóstico com maior precisão. Dessa forma, a descoberta de um biomarcador seria clinicamente útil tanto nos aspectos diferenciais do diagnóstico quanto em possibilitar um melhor tratamento para os pacientes com esse transtorno (FRANCHI, 2020).

3.3 Biomarcadores

Os biomarcadores são definidos como substâncias mensuráveis que modificam em quantidade, que podem surgir ou desaparecer com uma modificação no estado do corpo. Exemplos de biomarcadores são alterações químicas no sangue, na urina ou líquido espinhal cerebral que compõem o cérebro e a medula espinhal. As estruturas corporais que se modificam de acordo com o estado de saúde/doença também são denominadas biomarcadores (SANTOS et al, 2018).

Os biomarcadores possuem várias funções, podendo ser utilizados como ferramenta diagnóstica para informar a progressão da doença, se são eficazes na demonstração de mudança nos processos da doença, e são fundamentais na avaliação medicamentosa, informando o impacto de determinado medicamento no processo da patologia em estudo (CLAUDINO, 2022).

Estes são classificados como variáveis genéticas, imunológicas e bioquímicas que estão ligadas à expressão da doença. Os marcadores possuem relação com a atividade ou remissão do processo patológico, auxiliando de maneira fundamental como suporte e guia de tratamento (PINTO,2020).

Estudos fisiopatológicos vêm possibilitando a identificação de marcadores genéticos, bioquímicos e imunológicos que auxiliam no diagnóstico de doenças, mas também com a atividade e remissão dos processos patológicos (CLAUDINO, 2022).

Os marcadores genéticos estão associados a diversas patologias, e espera-se um grande avanço no conhecimento acerca da função do papel de genes no desenvolvimento de doenças. No entanto, um conjunto de fatores são responsáveis por este desenvolvimento, na qual podem ser fatores intrínsecos que envolvem aspectos ambientais, infecções, hábitos de vida e fatores genéticos (PINTO, 2020).

A partir do final do século XX evidências passaram a ser acumuladas de que na dependência desses fatores, existia uma grande diversidade na expressão clínica de uma mesma doença. Essas características são melhores estudadas quando se fala em doenças infecciosas, autoimunes, inflamatórias, crônicas e neoplasias (SOUZA et al, 2021).

Ressalta-se a importância de se levar em consideração as características próprias dos indivíduos, pois, elas interferem no desenvolvimento de doenças, principalmente na identificação de marcadores biológicos que estão associados a expressões da doença e com resposta terapêutica. Quando esses marcadores estão agregados à história clínica e exame físico do paciente, possuem um enorme valor na determinação do prognóstico, da gravidade da enfermidade e podem auxiliar na escolha terapêutica (PINTO, 2020).

3.3.1 Biomarcadores bioquímicos

3.3.1.1 Monoamina oxidase (MAO)

É uma enzima mitocondrial com grande expressão neuronal. Seu gene está presente no cromossomo X (Xp11.23), e tem como suas funções a catálise da desaminação oxidativa de várias monoaminas, além de possuir um papel importante no metabolismo dos neurotransmissores, incluindo dopamina, serotonina e norepinefrina. Ao longo dos anos suas isoformas, MAO-A e MAO-B, têm sido estudadas devido às suspeitas da sua conexão com o TDAH (FINBERG, RABEY, 2016).

Existem polimorfismos principais do gene da MAO-A que são bem estudados quando o assunto é TDAH. Em 2006, Broke, et al realizou um estudo em larga escala, contando com 674 indivíduos com TDAH e 808 irmãos do grupo controle selecionados em 8 países europeus. Seu estudo concluiu que o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs302740 estava correlacionado com o TDAH. Os estudos de Guan et al, em 2009, e Kwon e companhia, 2014, também constataram esse fato (KWON, JIN, LIM, 2014).

Estudos realizados por Xu et al, em 2007, e por Liu e companhia, em 2011, relatam a correlação entre o TDAH e os SNP: uVNTR e rs6323. Em, 2017, um estudo de Karmakar et al afirmou a ver uma correlação entre esses polimorfismos e problemas comportamentais dos homens indianos com TDAH. Um estudo realizado

por Hwang e outros, em 2018, também mostrou que há uma relação entre uVNTR e rs6323 e o TDAH (HWANG et al, 2018).

3.3.1.2 Magnésio

Micronutriente que desempenha um papel importantíssimo na função cerebral e no humor, visto que ele é essencial para que ocorra a transmissão nervosa ideal. Ele atua ligando a dopamina e a serotonina aos seus receptores, sendo imprescindível na formação e manutenção de sinapses, assim como na regulação da transmissão serotoninérgica, dopaminérgica e colinérgica (BOTTURI et al, 2020).

Há semelhança entre alguns sintomas de deficiência de magnésio e os sintomas do TDAH, por exemplo: problemas de concentração, hiperatividade, irritabilidade, insônia, processamento cognitivo prejudicado, aumento da exasperação e desatenção. Essa semelhança causou curiosidade e levantou teorias de que o magnésio está envolvido na patologia do TDAH (HUANG et al, 2019; BOTTURI et al, 2020).

Após uma revisão literária acerca do status de magnésio e outros elementos no TDAH, concluiu-se que a prevalência do nível de magnésio no sangue de pacientes com TDAH, é geralmente baixa, porém, há suas exceções. A razão da existência dessas exceções podem girar em torno de fatores do paciente, como: nutrição e tratamento já recebido por eles; ou podem ser alguns fatores do próprio estudo, tais como: grupo heterogêneo (idade, etnia, sexo) e horário em que a amostra de sangue foi coletada (ROBBERECHT et al, 2020).

3.3.1.3 Ocitocina

A ocitocina é um hormônio que funciona como um tipo de neurotransmissor no cérebro. Evidências de estudos realizados nos anos de 2006 e 2007, demonstraram que, as células do hipotálamo, produtoras de ocitocina, são reguladas por receptores de dopamina. Os núcleos das células hipotalâmicas que contêm muita ocitocina, possui muitas fibras de DA e são regulados por receptores semelhantes ao D2 (DEMIRCI, OZMEN, OZTOP, 2016; TAKASHI, ISHIZUKA, INADA, 2021).

A relação entre ocitocina e TDAH é diretamente proporcional. Os pacientes com TDAH não tratados, cursam com níveis baixos de ocitocina.(DEMIRCI, OZMEN, OZTOP, 2016).

3.4.2 Biomarcadores fisiológicos (Eletroencefalografia)

As técnicas de treinamento de controle de respostas fisiológicas ocorridas por meio do condicionamento operante, é caracterizada como biofeedback, essas técnicas começaram a ser desenvolvidas no século XX, tendo como base o sistema nervoso central. Como atuam no sistema nervoso periférico possuem controle voluntário sobre as atividades musculares. Nos anos 70, pesquisas mostraram a possibilidade de controle cortical voluntário e autorregulação de diversas respostas fisiológicas relacionadas ao sistema nervoso autônomo, dando ênfase a estados mentais e desordens psíquicas (BERTOL, SANTOS, 2018) .

Dessa maneira, o biofeedback é uma abordagem de modelagem comportamental que faz leitura do monitoramento e variável fisiológica ligada ao comportamento que busca se modificar. No entanto, são utilizados sensores posicionados na superfície do corpo, em que o sinal é captado, amplificado, filtrado, processado e retornado ao treinamento através de um feedback auditivo ou visual, na qual é demonstrado uma proximidade ou afastamento de um padrão determinado como alvo de treinamento (COSTA et al, 2021).

Por sua vez, o biofeedback eletroencefalografia (EEG) surge nos anos 60, sendo relacionado aos estados psicológicos do sujeito em treinamento com leitura eletroencefalográfica. As bandas de frequência constituem a base de informações para avaliação e montagem dos protocolos como para o próprio treinamento. Em 2002, através de estudos clínicos, o NeuroFeedBack foi caracterizado como o tratamento de primeira linha para pacientes com TDAH, quando não se opta pelo tratamento farmacológico ou quando possui efeitos colaterais ou insuficientes pelo fármaco (PINHEIRO et al. 2020).

Por muitos anos o neurofeedback não possuía eficácia comprovada no tratamento do TDAH, porém pesquisas foram desenvolvidas mostrando um nível de suporte alto em intervenções no TDAH. O nível 1 é a mais alta classificação possível e coloca o NFB no mesmo patamar de eficácia do tratamento medicamentoso e da terapia comportamental para pacientes com TDAH (BERTOL , SANTOS, 2018).

Mesmo o TDAH sendo uma das desordens psíquicas mais estudadas nos últimos anos, ainda não se pode afirmar sua causa. Porém, os estudos mostram um déficit funcional em uma área específica do cérebro, mesmo o lobo pré-frontal possuindo participação direta em todas as funções relacionadas aos sintomas comportamentais do TDAH, alguns estudiosos mostram uma incapacidade de inibir comportamentos inadequados como o núcleo do TDAH, uma vez que a desatenção

surge em várias outras psicopatologias e impulsividade e hiperatividade, questões ligadas ao córtex órbito-frontal, serem específicas do TDAH (BERTOL, SANTOS, 2018).

Pesquisas sobre a leitura do EEG mostram excessivas presenças de ondas lentas no córtex pré frontal e por isso indicam a baixa ativação dessa área como sendo a causa dos sintomas do TDAH. Pesquisas recentes que utilizam o imageamento funcional por ressonância magnética propõe que a incorreta ativação dos gânglios de base prejudica o bloqueio das informações irrelevantes. A filtragem adequada possibilita que informações relevantes cheguem até o córtex pré-frontal, selecionando respostas adequadas à situação, por isso, pacientes com TDAH o comprometimento desse mecanismo de filtragem ocasiona uma falha no controle cognitivo das respostas comportamentais (PINHEIRO et al, 2020).

4.0 Considerações Finais

Destarte, mediante aos fatos supracitados é possível salientar que alguns estudos remetem a questões acerca do avanço de doenças psiquiátricas, convertendo-se em um grave problema de saúde pública que estão relacionadas com fatores socioeconômicos, genéticos, emocionais, dentre outros. Haja vista que essas análises viabilizam colaborações relevantes para o desenvolvimento de tecnologias com o objetivo primordial de identificar comorbidades psiquiátricas, em que possibilitará um conhecimento vasto sobre aspectos ligados à saúde mental.

Desse modo, é de grande relevância investir em estudos de identificação de variáveis biológicas e psicossociais, que auxiliam na prevenção, no diagnóstico e em bases terapêuticas mais específicas/eficientes e em possíveis prognósticos para pacientes portadores de transtornos mentais.

Portanto, o aperfeiçoamento de conhecimentos acerca da genética psiquiátrica, neuroimagem, assim como na neurociência cognitiva, contribui de forma efetiva a consolidar um conceito no que concerne à etiologia, fisiopatologia, fenótipos e tratamentos associados que auxiliam nos objetivos terapêuticos. Além de contribuir no avanço de alternativas de prevenção e intervenção precoce e promover um suporte multidisciplinar em diagnósticos psíquicos.

Por fim, é possível concluir que ao analisar estudos científicos direcionados ao uso de biomarcadores promissores que podem auxiliar em possíveis diagnósticos mais objetivos e específicos, é cabível afirmar que grande parte dos estudos atuais

indicam os biomarcadores químicos e fisiológicos, Monoamina oxidase e EEG, os mais favoráveis a serem utilizados como auxílio em diagnósticos do TDAH.

Reflete-se que por conta de algumas limitações de estudos quanto à dificuldade de se ter um grupo homogêneo, a difícil obtenção de uma expressiva amostra de número de pessoas para isso, e o desafio que o TDAH apresenta por representar heterogeneidade em sua fisiopatologia, faz com que seja necessário investir ainda mais em estudos para que um biomarcador seja, de fato, implementado para contribuir de forma efetiva em diagnósticos de pessoas com TDAH.

5.0 Referências Bibliográficas

AGUIAR, M. P.; ORTEGA, F. J. G.. **Psiquiatria Biológica e Psicofarmacologia: a formação de uma rede tecnocientífica**. Physis Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 27 [4]: 889-910, 2017.

ALBRECHT, D. et al. **The association between thyroid function biomarkers and attention deficit hyperactivity disorder**. Sci Rep, v. 10, oct. 2020.

BANASCHEWSKI, T. et al. **Attention-deficit/hyperactivity disorder**. Dtsch Arztebl Int. v.114(9), p.149-159, mar. 2017.

BERTOL, R.; SANTOS, V. X. **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)**. Centro Universitário Internacional UNINTER, 2018.

BONVICINI, C.; FARAONE, S. V.; SCASSELLATI, C. **Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies**. Mol Psychiatry, v. 21, p. 872–884, fev. 2016.

BOTTURI, A. et al. **The role and the effect of magnesium in mental disorders: A systematic review**. Nutrients, v. 12, ed. 6, jun. 2020.

CLAUDINO, A.F.C. **Avaliação de marcadores biológicos e sua associação com desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapia a psicoterapias baseadas em evidências**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2022.

CAMUSO, S. et al. **Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: implications for neurodevelopmental disorders.** *Neurobiology of disease*, v. 163, fev. 2022.

CONTRERAS, A.Y.G. et al. **Alterations of growth factors in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder.** *Front. psychiatry*, México, Jul. 2017.

COSTA et. al. **Uso de interfaces cérebro-computador em crianças com TDAH: Uma revisão sistemática.** *Research, Society and Development*, v. 10, n.7, e51110716929, 2021.

DEMIRCI, E.; OZMEN, S.; OZTOP, D. B. **Relationship between Impulsivity and Serum Oxytocin in Male Children and Adolescents with Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder: A Preliminary Study.** *Noro Psikiyatir Ars.* v. 53, ed. 4, p. 291-295, dec. 2016

FERNANDES, C. T.; MARCONDES, J. F. **TDAH: transtorno, causa, efeito e circunstância.** *Rev. Ens. Educ. Cienc. Human. Pará*, v. 18, n.1, p. 48-52, 2017.

FINBERG, J. P. M.; RABEY, J. M. **Relationship between Impulsivity and Serum Oxytocin in Male Children and Adolescents with Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder: A Preliminary Study.** *Noro Psikiyatir Ars.*, v.53 ,ed. 4, p. 291-295. Dec. 2016.

HAGER, L. A. et al. **Biomarker support for ADHD diagnosis based on event related potentials and scores from an attention test.** *Psychiatry Research*, v. 300, jun. 2021.

HOLLAND, J.; SAYAL, K.. **Relative age and ADHD symptoms, diagnosis and medication: a systematic review.** *Eur child adolesc psychiatry*, v. 28 , p. 1417-1429, nov. 2019.

HUANG, Y. H. et al. **Significantly lower serum and hair magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder than controls: a systematic review and meta-analysis.** *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, vol. 90, p. 134-141, mar. 2019.

HWANG, I. W. et al. **Association of Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene uVNTR and rs6323 Polymorphisms with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Korean Children.** *Medicina (Kaunas)* v.54, ed. 3, may. 2018.

JARAMILLO, L.; SOLIS, A. H.; MORALES, W. V. H. **ADHD: Reviewing the causes and evaluating solutions.** *J. Pers. Med.*, México, v. 11(3),p. 166, feb. 2021.

KATZMAN, M. A. et al. **Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach.** BMC Psychiatry, Canada, v.17 , aug. 2017.

KAUR, A.; KAHLON, K. S. **Accurate Identification of ADHD among adults using real-time activity data.** Brain Sci, Punjab,v. 12(7), p. 831, jun. 2022

KIRKLAND, A. E.;HOLTON, K. F. **Measuring treatment response in pharmacological and lifestyle interventions using electroencephalography in ADHD: a review.** Clin EEG Neurosci, Washington,v.50, ed. 4, p.256-266, jan. 2019.

KLEIN, M. O. *et al.* **Dopamine: functions, signaling, and association with neurological Diseases.** Cell Mol Neurobiol, v. 39, p. 31–59, nov. 2018.

KWON, J. H.; JIN, H. J.; LIM, M. H. **Association between monoamine oxidase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children.** Genet Test Mol Biomarkers, v. 18, ed. 7, p. 505-9, jul. 2014.

LIMA, C. K. T.; NETO, M. L. R. N. **Produtos biofarmacêuticos no tratamento de doenças mentais: revisão sistemática com meta-análise.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.3, p.32426-32442 março, 2021.

MANOS, M. J.; GIULIANO, K.; GEYER, E. **ADHD: Overdiagnosed and overtreated, or misdiagnosed and mistreated.** Cleveland Clinic Journal of medicine, Cleaveland, v. 84 (11), p. 873-880, nov. 2017.

MEHTA, T. R. et al. **Neurobiology of ADHD: a review.** Curr Dev Disord Rep, v. 6, p. 235–240 nov. 2019.

NOBRE, J. P. S. et al. **Characterization of epidemiological ADHD studies: a systematic review.** Sci Res, Belém, vol. 8, ed. 3, feb. 2017.

PAWASKAR, M. et al. **Comparison of Quality of life, productivity, functioning and self-esteem in adults diagnosed with ADHD and with symptomatic ADHD.** Journal of Attention Disorders, v. 24, ed. 1, p. 136–144, may. 2019

PINHEIRO et. al. **Eficácia do tratamento de Neurofeedback em crianças com TDAH: uma revisão literária.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 5, p.12567-12576set./out. 2020.

PINTO, J. V. M. M. C. **Abordagens trans diagnóstico e seus usos para o desenvolvimento de marcadores objetivos em psiquiatria.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2020.

RAHI, V.; KUMAR, P. **Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD).** International Journal of developmental neuroscience. v. 81, ed. 2, p. 107-124, jan. 2021.

ROBBERECHT, H. et al. **Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).** Molecules. v. 25, ed. 19, sep. 2020

SANTOS, et al. **Prospecção Tecnológica sobre Biomarcadores Relacionados com Diagnóstico de Doenças Psiquiátricas.** *Cadernos De Prospecção*,12(1), 126. 2019.

SANTOS, S.V.M.; et al. **Os biomarcadores como tendência inovadora para auxiliar no diagnóstico de doenças mentais em trabalhadores.** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil. Rev Bras Med Trab. 2018.

SHARMA, A.; COUTURE, J. **A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD).** Annals of pharmacotherapy, vol. 48, ed. 2, p. 209-225, 2014.

SILVEIRA, F. M. **Interface cérebro e máquina: atividade neuronal no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.** CPAH Science Journal of Health. Rio de Janeiro, v. 5, ed. 2, p.256-268, 2022.

SOUZA et. al. **Influência dos fatores psíquicos e emocionais negativos no surgimento de doenças cardiovasculares: uma revisão de literatura.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021.

TAKAHASHI, N.; ISHIZUKA, K.; INADA, T. **Peripheral biomarkers of attention-deficit hyperactivity disorder: Current status and future perspective.** Journal of Psychiatric Research, v.137, p. 465-470, may 2021.

THEODÓRIO, D. P.; SILVA, A. P.; SCARDOVELLI, T. A. **Jogos sérios brasileiros para auxílio no diagnóstico e tratamento do TDAH: revisão integrativa.** Interfaces da Educ., Paranaíba, v.11, n.32, p. 60-78, abr. 2020.

TROGNON, A.; RICHARD, M. **Questionnaire-based computational screening of adult ADHD**. BMC Psychiatry, France, v. 22, jun. 2022.

VIEIRA et. al. **Avanços Científicos em Psiquiatria**. revista debates em psiquiatria - Nov/Dez 2016.

WEIBEL, S. et al. **Practical considerations for the evaluation and management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults**. Encephale. Paris, jun. 2019.