

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA**

ANA LUIZA VIDAL MILIONI

**Correlatos neurais, cognitivos e genéticos do Transtorno de Déficit de
Atenção /Hiperatividade (TDAH) em adultos com diferentes níveis de
inteligência**

São Paulo

2023

ANA LUIZA VIDAL MILIONI

Correlatos neurais, cognitivos e genéticos do Transtorno de Déficit de
Atenção /Hiperatividade (TDAH) em adultos com diferentes níveis de
inteligência

Versão Original

Tese apresentada à faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Milioni, Ana Luiza Vidal
Correlatos neurais, cognitivos e genéticos do
Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
(TDAH) em adultos com diferentes níveis de
inteligência / Ana Luiza Vidal Milioni. -- São
Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Paulo Jannuzzi Cunha.

Descritores: 1.Transtorno do déficit de atenção
com hiperatividade 2.Neuroimagem 3.Testes
neuropsicológicos 4.Genótipo 5.Dopamina

USP/FM/DBD-005/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista. CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

MILIONI, A. L. V. **Correlatos neurais, cognitivos e genéticos do Transtorno de Déficit de Atenção /Hiperatividade (TDAH) em adultos com diferentes níveis de inteligência.** 2023. Tese (Doutorado em Psiquiatria) – Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao Altay, que nunca
deixou de acreditar em mim

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha, pela oportunidade e confiança, além do apoio e orientação, fundamentais em todas as etapas.

À Dra. Tiffany Moukbel Chaim Avancini e ao Dr. Pedro Gomes Rosa, pela generosidade e disponibilidade em ceder os dados, e pelo apoio em todas fases deste projeto.

Aos membros da banca examinadora do exame de qualificação, Dr. Guilherme Polanczyk, Dr. Maurício Henriques Serpa e Dr Pedro Gomes Rosa, pelos preciosos comentários e sugestões, que tanto ajudaram no desenvolvimento final deste projeto.

Ao prof. Dr. Geraldo Busatto, pelos valiosos ensinamentos.

A toda a equipe do Laboratório de Neuroimagem (LIM-21), pelo apoio e auxílio.

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, por toda a orientação e auxílio no decorrer do projeto.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Instituto de Psiquiatria, pela estrutura e recursos disponibilizados.

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Sumário | 6 |
| INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1. Achados de Neuroimagem em Pacientes com TDAH | 18 |
| 1.2 O Papel do QI: relevância no diagnóstico e prognóstico do TDAH | 19 |
| 1.3. Bases biológicas associadas ao QI em pacientes com TDAH: estudos em neuroimagem e neurodesenvolvimento | 20 |
| 1.4. Papel dos genes reguladores de dopamina no cérebro – COMT e DAT – no TDAH..... | 22 |
| OBJETIVOS E HIPÓTESES..... | 25 |
| 2.1. Objetivo Geral | 25 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 25 |
| 2.3. Hipóteses..... | 25 |
| MÉTODO..... | 26 |
| 3.1. Participantes..... | 26 |
| 3.2 Aspectos Éticos e Contexto do Estudo..... | 27 |
| 3.3 Procedimentos | 28 |
| 3.3.1. Avaliação Neuropsicológica | 28 |
| 3.3.2. Aquisição e Processamento das imagens cerebrais..... | 31 |
| 3.3.3. Coleta sanguínea e Genotipagem (COMT e DAT) | 34 |
| 3.4. Análise Estatística..... | 34 |
| 4. RESULTADOS | 37 |
| 4.1. Descrição Geral das Amostras..... | 37 |
| 4.2. Avaliação Neuropsicológica..... | 40 |
| 4.2.1. Comparação entre pacientes com TDAH e QI elevado, TDAH e QI Mediano e sujeitos do grupo controle nos testes de avaliação neuropsicológica | 44 |
| 4.3. Ressonância Magnética Estrutural..... | 45 |
| 4.3.1. Pacientes com TDAH em comparação aos sujeitos do grupo controle | 45 |
| 4.3.2. Pacientes com TDAH com QI elevado, QI mediano e sujeitos do grupo controle | 48 |
| 4.4. Análises por genótipos para DAT e COMT | 50 |
| 4.4.1. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene DAT nos testes de avaliação neuropsicológica | 50 |
| 4.4.2. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene COMT nos testes de avaliação neuropsicológica..... | 52 |
| 4.4.3. Comparação entre pacientes com TDAH divididos pelo genótipo para o gene DAT nos exames de RM..... | 54 |
| 4.4.4. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene COMT nos exames de RM..... | 55 |

| | |
|---|-----|
| 4.5. Correlações entre os testes neuropsicológicos e escalas psiquiátricas e de funcionamento com espessura cortical, área e volume de estruturas cerebrais medidas por RM entre pacientes com TDAH, divididos pelo QI..... | 56 |
| 5. DISCUSSÃO | 59 |
| 5.1. Aspectos Gerais | 59 |
| 5.2. Características neuropsicológicas, neuroestruturais e genéticas dos pacientes com TDAH sem diferenciação por níveis de inteligência..... | 64 |
| 5.3. Considerações acerca do papel dos genótipos para COMT e DAT1 | 71 |
| 5.4. Pontos consistentes do estudo | 75 |
| 5.5. Limitações do Estudo | 76 |
| 5.6. Sugestões para Futuros Estudos | 78 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 79 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 81 |
| APÊNDICE | 100 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Regiões de interesse (ROI) segmentadas pelo Atlas Desikan- Killiany..... 33
- Figura 2 - Distribuição da espessura cortical do temporal transversal esquerdo por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagens da referida região (giro temporal transversal) geradas pelo software Brain Painter (Marinescu et al., 2019)..... 49
- Figura 3 - Distribuição da área do fusiforme esquerdo por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagem da referida região (fusiforme) geradas pelo software Brain Painter (Marinescu et al., 2019)..... 50
- Figura 4 - Distribuição da área do lobo temporal direito por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagem da referida região (lobo temporal) gerada pelo software Brain Painter (Marinescu, 2019)..... 50

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características sociodemográficas, QI e características clínicas dos sujeitos com TDAH subdivididos por QI (alto x mediano) e do grupo controle (média e Desvio Padrão). | 37 |
| Tabela 2 - Características sociodemográficas, QI e características clínicas dos sujeitos com TDAH (como um todo) e do grupo controle (média e Desvio Padrão). | 39 |
| Tabela 3 - Comparação do QI de acordo com o genótipo para COMT e DAT, entre pacientes com TDAH e sujeitos do grupo controle. | 39 |
| Tabela 4 - Comparação da performance em testes neurocognitivos entre sujeitos com TDAH e grupo controle, controlando para QI. | 40 |
| Tabela 5 - Resultados de regressão linear comparando a pontuação de pacientes com TDAH e do grupo controle nos testes neurocognitivos, covariando-se para QI. | 41 |
| Tabela 6 - Resultados de regressão linear indicando a influência do QI na performance em testes neurocognitivos para cada grupo (controles e pacientes com TDAH). | 42 |
| Tabela 7 - Resultados da comparação entre pacientes com TDAH e QI acima de 110, TDAH e QI com QI mediano e indivíduos do grupo controle nos testes neurocognitivos. ... | 44 |
| Tabela 8 - Resultados estatisticamente significativos da comparação de estruturas cerebrais medidas por RM entre sujeitos do grupo controle e pacientes com TDAH. | 45 |
| Tabela 9 - Resultados estatisticamente significativos da comparação de estruturas cerebrais medidas por RM entre sujeitos do grupo controle e pacientes com TDAH, covariando-se para QI, via GLM. | 46 |
| Tabela 10 - Resultados significativos de regressão linear comparando-se dados de neuroimagem estrutural entre pacientes com TDAH e do grupo controle, covariando-se para QI. | 47 |
| Tabela 11 - Coeficiente e erro padrão dividido por variável (diagnóstico e QI), dos resultados significativos de regressão linear comparando-se dados de neuroimagem estrutural entre pacientes com TDAH e do grupo controle, covariando-se para QI. | 47 |
| Tabela 12 Resultados da comparação de estruturas cerebrais medidas por RM entre sujeitos do grupo controle e pacientes com TDAH com QI mediano e QI elevado. | 48 |

| | |
|---|----|
| Tabela 13 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em testes de avaliação neurocognitiva. | 51 |
| Tabela 14 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI mediano, em testes de avaliação neurocognitiva. | 51 |
| Tabela 15 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em testes de avaliação neurocognitiva. | 52 |
| Tabela 16 - Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI mediano, em testes de avaliação neurocognitiva. | 53 |
| Tabela 17 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e os portadores do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em exames de RM. | 54 |
| Tabela 18 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e os portadores do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI Mediano, em exames de RM. | 55 |
| Tabela 19 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e os portadores do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em exames de RM. | 55 |
| Tabela 20 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e os portadores do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI Mediano, em exames de RM. | 56 |
| Tabela 21 Resultados significativos da análise de correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade e espessura cortical/área total, entre pacientes com TDAH e QI elevado. | 57 |
| Tabela 22 - Resultados significativos da análise de correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade e área total, entre pacientes com TDAH e QI mediano. | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|---|
| AGF | Escala de Avaliação do Funcionamento Global |
| APA | <i>American Psychiatric Association</i> |
| ASRS | <i>Adult ADHD Sel-Report Scale</i> |
| AUDIT | Alcohol Use Disorder Identificaion Test |
| CGI | Avaliação Clínica Global |
| COMT | <i>Catecol O-Metiltransferase</i> |
| CPT | <i>Continuous Performance Test</i> |
| COWAT | <i>Controlled Oral Word Association Test</i> |
| DP | Desvio Padrão |
| DAT | <i>Dopamine Transporter</i> |
| ENIGMA | <i>Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis</i> |
| FAB | <i>Frontal Assessment Battery</i> |
| FMUSP | Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| GLM | <i>General Linear Model</i> |
| HAMD | <i>Hamilton Depression Scale</i> |
| HCFMUSP | Hospital das Clínicas da FMUSP |
| HDRS | Escala de Depressão de Hamilton (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>) |
| ICV | Volume Intracraniano (<i>intracranial volume</i>) |
| K-SADS-E | <i>Affective Disorder and Schizophrenia for School Aged Children</i> |
| LIM-21 | Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria |
| NASARD | <i>National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression</i> |
| IPq | Instituto de Psiquiatria |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| QI | Quociente Intelectual |
| RM | Ressonância Magnética |
| ROI | Região de Interesse (<i>region of interest</i>) |
| SB | Substância Branca |
| SC | Substância Cinzenta |
| SCID DSM-IV | Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV |

| | |
|------|--|
| SCWT | <i>Stroop Color Word Test</i> |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SNP | <i>Single nucleotide polymorphism</i> |
| SPSS | <i>Statistical Parametric Mapping</i> |
| TAB | Transtorno Afetivo Bipolar |
| TDAH | Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade |
| TMT | <i>Trail-Making Test</i> |
| USP | Universidade de São Paulo |
| WAIS | <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> |
| WCST | <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> |
| YMRS | Escala de Mania de Young (<i>young mania rating scale</i>) |

RESUMO

MILIONI A. L. V. *Correlatos neurais, cognitivos e genéticos do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos com diferentes níveis de inteligência* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo; 2021.

Introdução: Adultos com Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e QI mais elevado apresentam desempenho menos prejudicado em testes de atenção e funções executivas e tendem a implementar mecanismos (estratégias) para minimizar o impacto da disfunção executiva no dia-a-dia, podendo “mascarar” seus próprios sintomas e com isso postergar significativamente o diagnóstico. Estudos que investiguem possíveis marcadores biológicos para detecção mais precoce desses indivíduos são cruciais para o estabelecimento de intervenções efetivas. No entanto, pouco se sabe se existe uma arquitetura neural diferenciada e menos ainda sobre uma possível base genética correlacionada com esse fenótipo específico do TDAH em adultos. Ainda, os poucos estudos disponíveis avaliaram pacientes com história de uso de medicação estimulante, algo que poderia afetar os resultados obtidos. **Objetivo:** investigar correlatos neurais, cognitivos e genéticos em adultos com TDAH com diferentes níveis de QI, nunca medicados para o transtorno. **Método:** 132 participantes, divididos em 66 pacientes adultos com diagnóstico de TDAH, sem histórico de tratamento anterior (*treatment-naïve*), e 66 indivíduos saudáveis foram avaliados com testes neuropsicológicos, exames de neuroimagem estrutural (ressonância magnética do crânio) e exame de sangue para genotipagem de DAT e COMT, reconhecidos por sua relevância na regulação da Dopamina. Os dados de neuroimagem foram analisados com o programa FreeSurfer 5.3. Foram realizadas análises comparativas intergrupos (TDAH X Controles) e subdividindo os pacientes com TDAH por nível de QI (TDAH QI >110 X TDAH QI ≤110 x Controles), assim como análises de correlação entre os resultados dos exames aplicados. **Resultados:** pacientes com TDAH e QI elevado apresentaram déficits cognitivos em controle motor/flexibilidade cognitiva (séries motoras - FAB) e controle inibitório (erros por comissão no CPT), com maiores prejuízos entre os portadores do homozigoto Val/Val; apresentaram, também, alterações estruturais caracterizadas por aumento na espessura cortical do banks do temporal superior e diminuição na área do polo temporal. Por outro lado, pacientes com TDAH e QI mediano apresentaram déficits mais amplos e generalizados – com prejuízo em todas as funções executivas avaliadas: velocidade de processamento (Stroop 2), flexibilidade cognitiva (TMT B), controle inibitório (Stroop 3, CPT – erros de comissão) e atenção sustentada (CPT – erros de omissão, WCST – perda de set), funções executivas gerais (FAB), abstração (FAB – Semelhanças) –, assim como alterações em espessura cortical no temporal transversal, e de área no fusiforme e polo temporal. Pacientes com prejuízos mais pronunciados em teste de flexibilidade cognitiva também apresentaram alterações neurais (redução) mais proeminentes na área do fusiforme esquerdo. **Conclusão:** pacientes com TDAH e QI elevado apresentam alterações neuroestruturais distintas e menos alterações cognitivas em relação àqueles com QI mediano. De qualquer modo, os dados aqui reportados devem ser interpretados com cautela, devido ao tamanho restrito da amostra, portanto são necessários estudos mais amplos para confirmar os resultados.

Palavras-chave: Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), neuroimagem estrutural, QI, testes neuropsicológicos, genótipo, dopamina

ABSTRACT

MILIONI A. L. V. *Neural, cognitive and genetic correlates of the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults with different IQ levels* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo”;2023

Introduction: Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and elevated IQ present less pronounced alterations on the results of standardized tests of attention and executive functioning (EF), and tend to implement strategies to minimize the impact of the executive dysfunction in daily life. They can even “mask” their own symptoms, postponing the diagnosis. Studies investigating potential biomarkers, in order to provide early diagnosis are crucial for establishing effective intervention. However, it is unclear if there are differential neural architecture or genetic basis correlated to this specific phenotype of adult ADHD. The few studies available examined patients after a period of medication exposure, which is known to alter the neuropsychological/neuroimaging results. **Objective:** to investigate neural, cognitive and genetic correlates among adults with ADHD, with different IQ levels, who were never medicated for the disorder. **Methods:** 132 participants, divided in 66 patients with ADHD (treatment-naïve), and 66 healthy control individuals, were examined with neuropsychological assessment, structural neuroimaging resonance and blood test for genotyping the DAT and COMT gene, which are recognized for its relevance in dopamine regulation. The neuroimaging data analysis was performed with the FreeSurfer 5.3. package. We compared the data between groups (ADHD x controls) and dividing the ADHD group by IQ level (ADHD IQ>110 x ADHD IQ <110 x controls), and assessed for correlations. **Results:** patients with ADHD and elevated IQ presented cognitive impairment in tasks measuring motor control/cognitive flexibility (motor series – FAB) and inhibitory control (commission errors – CPT). Val/Val carriers were the worst performers; they also presented neurostructural alterations, characterized by increased cortical thickness of the right banks of the superior temporal and decreased area of the temporal pole. On the other hand, patients with average IQ presented widespread cognitive deficits, including lower performance in tasks measuring processing speed, cognitive flexibility, inhibitory control, sustained attention, abstraction and general executive functions. Concerning neurostructural alterations, they presented left transverse temporal thinning, and left fusiform and right temporal pole reduced areas, compared to the control group. Patients with worse performance in a task measuring cognitive flexibility also presented more prominent reduction in the left fusiform area. **Conclusion:** patients with ADHD and elevated IQ presented diverse neurostructural alterations and less neuropsychological alterations compared to those with average IQ. Still, the results reported must be interpreted with care, because of our small sample size. Future studies are required to confirm and expand our results.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), structural neuroimaging, IQ, neuropsychological tasks, genotype, dopamine

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é uma condição médica caracterizada por um conjunto de sintomas incluindo desatenção, impulsividade e/ou hiperatividade (*American Psychiatric Association, APA, 2013*). O TDAH tem início na infância e tende a prolongar-se até a vida adulta ou mesmo acompanhar o indivíduo por toda a vida, causando uma série de prejuízos acadêmicos, sociais e ocupacionais, com impacto importante no funcionamento global (Frazier et al., 2007). Estima-se que a prevalência de TDAH seja de 7,2% (indo de 6,7% a 7,8%) entre crianças (Thomas et al., 2015) e de 2,5 a 5,8% entre adultos da população geral (Fayyad et al., 2007; Kessler et al., 2006; Simon et al., 2009; Polanczyk et al., 2010). Estudos longitudinais apontam que 58 a 80% dos pacientes permanecem com o diagnóstico de TDAH na vida adulta (Wender et al., 2001; Biederman et al., 2000; Wilens; Faraone; Biederman, 2004; Faraone; Biederman; Mick, 2006). O TDAH tem sido associado a diversos fatores biológicos envolvendo alterações na estrutura cerebral (Norman et al., 2016; Rubia et al., 2018), déficits nas funções executivas (Miloni et al., 2017) e níveis baixos de dopamina no cérebro (Volkow et al., 2009). As comorbidades psiquiátricas são bastante comuns entre adultos com TDAH, sendo as mais prevalentes: o transtorno por uso de substâncias (TUS; 30 a 43%), depressão (18,6 a 53,3%) (Kessler et al., 2006; Torgersen; Giervan; Rasmussen, 2006), ansiedade (aproximadamente 50%) (Kessler et al., 2006), transtorno afetivo bipolar (TAB; 5,1 a 47.1%) (Wingo; Ghaemi, 2007) e transtornos de personalidade (aproximadamente 50%) (Olsen et al., 2012).

O diagnóstico de TDAH é clínico, por essência, e baseia-se em critérios operacionais provenientes dos principais sistemas classificatórios, como o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), 5ª edição (DSM-5), da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2013), e a Classificação Internacional de Doenças (*International Classification of Diseases*), 11ª edição (ICD-11). Até recentemente (cerca de 10 anos atrás), o TDAH era dividido em três “subtipos” no DSM-IV: “desatento”, “hiperativo-impulsivo” e “combinado” (APA, 1994). No entanto, as novas descobertas sobre as peculiaridades cerebrais ao longo do neurodesenvolvimento e os dados sobre as mudanças dos sintomas de TDAH ao longo da vida levaram a mudanças e inovações importantes nos sistemas classificatórios e de diagnóstico. Crianças costumam exibir mais sintomas de hiperatividade, enquanto adultos tendem a apresentar mais problemas de desatenção, desmotivação e falta de planejamento (Franke et al., 2008). Considerando que a apresentação

clínica do TDAH varia de acordo com o estágio de desenvolvimento, a última edição do DSM-5 substituiu o termo “subtipos” por um mais apropriado, “apresentações”, então o TDAH passou a ser dividido em: “apresentação predominantemente desatenta”, “apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva” e “apresentação combinada”. Nesta concepção, a palavra “apresentação” reflete uma terminologia mais dinâmica do que o termo “subtipo”. Outra mudança no DSM-5 foi a introdução do conceito de remissão parcial, para os casos em que houve diagnóstico de TDAH anteriormente, mas com amenização dos sintomas na atualidade, permitindo a classificação do TDAH de acordo com o grau de comprometimento causado pelo transtorno – leve, moderado e grave. Além disso, o DSM-5 aumentou de 7 para 12 anos o limite de idade antes do qual o paciente deveria ter começado a apresentar sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade. Esta medida foi tomada com base em estudos de diagnóstico retrospectivo, que indicaram que a idade de início dos sintomas estava superestimada (Kieling et al., 2010), causando aumento no número de falso-negativos. Isto especialmente em pacientes com QI elevado, provenientes de lares bem estruturados ou do subtipo desatento (Willoughby et al., 2010; Voort et al., 2014) que, examinados em idade adulta, por motivos inerentes ao próprio transtorno, têm dificuldades em se lembrar da idade em que começaram os prejuízos (Epstein; Loren, 2013). Por fim, o DSM-5 inseriu uma diferenciação entre o diagnóstico de TDAH em crianças e em adultos, diminuindo o número de sintomas necessários para o último grupo. Isto porque os sintomas são menos proeminentes na população adulta e um limite ligeiramente inferior de apresentação desses sintomas parece ser viável para que se chegue ao diagnóstico.

O TDAH em crianças muitas vezes não é diagnosticado, por diversas razões. Primeiramente, por ter altos níveis de comorbidade, é possível que o transtorno seja “ofuscado” por outros transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão, entre outros (Able, et al., 2007). Além disso, características positivas ambientais e intrapessoais, como base de apoio familiar e desenvolvimento de boas estratégias para lidar com os prejuízos inerentes ao transtorno podem ocultar os sintomas (Asherson et al., 2012). No entanto, estudos indicam que, quando não diagnosticado na infância, é comum que o transtorno permaneça não identificado na idade adulta (Weiss; Murray, 2033). A negligência do diagnóstico de TDAH pode levar a múltiplas consequências negativas ao longo dos anos, culminando, muitas vezes, em um adulto com problemas de autoestima, histórico de fracasso acadêmico e mais comorbidades psiquiátricas, limitando o prognóstico (Mattos, 2006; Katzman et al., 2017). No caso de indivíduos com TDAH e QI mais alto, fica ainda mais difícil realizar um diagnóstico precoce. Em estudo

anterior de nosso grupo, observamos que pacientes adultos com QI mais elevado apresentam menos alterações em testes neuropsicológicos de funções executivas (Milioni et al., 2017), refletindo possivelmente o estabelecimento de mecanismos compensatórios criativos (estratégias) que poderiam “camuflar” ou “mascarar” os déficits cognitivos em diversas situações, tornando-os menos aparentes. Ao mesmo tempo, na busca por desempenho adequado, podem vir a desenvolver sintomas secundários de ansiedade/pânico, sobrecarga/estresse elevado e quadros depressivos.

Neste sentido, estudos que identifiquem possíveis marcadores biológicos no TDAH são cruciais para o diagnóstico e estabelecimento de intervenções mais precoces. A existência de uma possível “assinatura biológica” em indivíduos com o transtorno, em geral, e mais especificamente em adultos com TDAH com alto QI – um fenótipo com maiores índices de subdiagnóstico – seria importante, ainda, para aumentar a confiança da população no seu diagnóstico e tratamento em Psiquiatria, dissolvendo as concepções ainda divulgadas na mídia de que “o TDAH não existe”, dificultando acesso ao tratamento.

Neste trabalho, buscamos investigar diferentes frentes na procura por marcadores biológicos em adultos com TDAH com diferentes níveis de inteligência, incluindo uma análise da estrutura cerebral, mapeamento do funcionamento cognitivo e análise de polimorfismos genéticos relevantes na regulação dopaminérgica. A escolha desses três “pilares” foi realizada com base na literatura que os considera fatores-chave para a compreensão do TDAH e de especial relevância para explicar a persistência (ou não) dos sintomas de TDAH nos adultos (Shaw et al., 2012; Larsson; Larsson; Lichtenstein, 2004; Kuntsi et al., 2005; Greven et al., 2015). O presente estudo consiste, ainda, na continuidade de uma linha de investigação iniciada em nosso grupo a respeito do funcionamento executivo mais preservado em adultos com TDAH e QI mais alto. Nossos resultados preliminares reforçam a hipótese de que poderiam existir fatores cerebrais e genéticos específicos de acordo com a apresentação fenotípica do TDAH em adultos, em função do nível de inteligência (Milioni et al., 2017). Em outras palavras, é possível que exista um padrão de funcionamento cognitivo e intelectual associado a uma arquitetura neural diferenciada, e que ambos possam envolver uma base genética similar em adultos com TDAH e QI mais alto.

1.1. Achados de Neuroimagem em Pacientes com TDAH

Os avanços nas técnicas de neuroimagem têm permitido a investigação das bases neurobiológicas do TDAH e atualmente são considerados de especial relevância na busca de biomarcadores para o transtorno. Estudos de neuroimagem em pacientes com TDAH têm evidenciado alteração estrutural nos padrões de volume e de espessura cortical em diversas regiões cerebrais (Jiao et al., 2010; Ecker et al., 2013; Bethlehem et al., 2017) e que podem persistir na idade adulta. Alguns estudos nessa área sugerem que crianças e adolescentes com TDAH apresentam redução no volume cerebral (Castellanos et al., 2002), enquanto outros indicam alterações em áreas cerebrais mais específicas como gânglios da base (Valera et al., 2007; Ellison-Wright; Ellison-Wright; Bullmore, 2008; Frodl; Skokauskas, 2012), córtex pré-frontal (Shaw et al., 2007 e Shaw et al., 2012), tálamo, cerebelo e amígdala (Frodl; Skokauskas, 2012; Nakao et al., 2011). Em adultos, foram encontradas alterações nos gânglios da base e na ínsula (Nakao et al., 2011; Norman et al., 2016), além de volume reduzido de SC no córtex cingulado anterior direito e esquerdo Frodl; Skokauskas (2012). Há estudos que apontam também redução do volume de SC na área motora suplementar direita, na porção subgenua do giro do cíngulo anterior e córtex pré-frontal dorsolateral direito (Moreno-Alcázar et al., 2016), além de alterações volumétricas em áreas do cerebelo (Maier *et al.*, 2015) e estriado ventral (Sethi et al., 2017). Diferenças estruturais nas regiões frontais ventromediais também foram apontadas em estudos de meta-análise (Norman et al., 2016; Rubia et al., 2016), mas não confirmadas em outros (Hoogman et al., 2019). Meta-análise de regressão múltipla (Stroup et al., 2000) indica que a idade é fator preditor de aumento do volume de SC no gânglio basal direito, o que sugere que pacientes adultos com TDAH podem se restabelecer de alterações nos gânglios da base, que se normalizariam com o passar do tempo (Frodl; Skokauskas, 2012). Nakao et al. (2011) sugerem que tal diferença possa ser causada pela normalização dos volumes do estriado com a idade e com tratamentos para o TDAH como o uso de medicação estimulante. Por fim, Zhang-James et al. (2021), utilizando redes neurais profundas (deep learning neural networks), propuseram um modelo capaz de diferenciar adultos com TDAH de sujeitos sem o transtorno, com base, exclusivamente, em diferenças neuroanatômicas que, segundo eles, tenderiam a se manter homogêneas ao longo da vida. No entanto, o tema ainda está permeado de inconsistências e variabilidade, e há estudos que não observaram qualquer alteração estrutural em adultos com TDAH. Por exemplo, estudo de meta-análise (ENIGMA – TDAH) realizado com participação do LIM-21-IPq-HC-FMUSP, ao avaliar 2.246 indivíduos com TDAH, em comparação com 1.934 controles (sendo 733 pacientes e 539 controles com idade entre 22 e 63 anos), detectou diminuição de superfície cortical – mais evidentes nas regiões

frontal, temporal e cíngulo – em crianças, mas não em adultos (Hoogman et al., 2019). Apesar do notável tamanho de amostra – raro em pesquisas com neuroimagem em TDAH – e cuidadosos critérios de inclusão, o estudo não excluiu pacientes com comorbidades psiquiátricas ou pacientes medicados para o transtorno, importantes fontes de viés de resultados. Isto porque, não se sabe se as características estruturais encontradas estão misturadas a assinaturas de outras condições psiquiátricas; além disso, o uso de estimulantes (ainda que no passado) pode causar alterações na estrutura cerebral que persistem mesmo após cessação do uso (Nakao et al., 2011). Como se pode inferir da leitura dos parágrafos acima, até os dias atuais, muitos estudos utilizaram medidas volumétricas para investigar características cerebrais estruturais em pacientes com TDAH, mas os resultados ainda são muito inconsistentes, o que reforça a necessidade de estudos com controle mais cuidadoso de algumas variáveis. Neste sentido, acredita-se que a análise de fatores mais específicos, como espessura cortical e áreas de regiões cerebrais, integradas com variáveis genéticas e clínicas (como, por exemplo, funcionamento executivo e QI), em pacientes nunca medicados para o transtorno, poderia representar uma contribuição de potencial relevância para a literatura na área (Hyatt et al. 2012; Kelly et al., 2013).

1.2 O Papel do QI: relevância no diagnóstico e prognóstico do TDAH

Pacientes com TDAH costumam apresentar déficits nas funções executivas, envolvendo prejuízos na sustentação da atenção, controle inibitório, memória operacional (“*working memory*”), planejamento/organização (Coghill; Seth; Matthews, 2014) e tomada de decisões (Sonuga-Barke; Fairchild, 2012). No entanto, há uma variabilidade importante na apresentação dos déficits executivos que parece depender de fatores específicos, o que explica o porquê de nenhum teste neurocognitivo, por si só, seja capaz de identificar as alterações cognitivas associadas ao TDAH (Coghill et al., 2014; Capusan et al., 2015). Ainda, o diagnóstico do TDAH é realizado com base eminentemente clínica, desta forma nem os resultados de baterias de testes neuropsicológicos acabam fazendo parte dos critérios para diagnóstico. Dentre os fatores ainda pouco estudados, mas que parecem ter uma relevância para explicar a variabilidade na apresentação dos déficits executivos está o QI. Em primeiro lugar, indivíduos com TDAH apresentam QI, em média, 9 pontos abaixo da média geral da população (Frazier et al., 2004). Além disso, em crianças com TDAH, o QI foi apontado como variável moderadora da persistência do transtorno em idade adulta (Cheung et al., 2015; Cheung et al., 2016), o que não ocorreu com outras variáveis cognitivas como tempo de reação, por exemplo. Finalmente,

em pacientes com TDAH, quanto mais baixo o QI, piores são as respostas ao tratamento (Mazzone et al., 2011; van der Oord et al., 2008). Neste sentido, saber escolher, dimensionar e planejar a implementação das técnicas e estratégias terapêuticas de acordo com o nível intelectual de cada paciente parece ter relevância para a obtenção de uma resposta mais positiva ao tratamento, melhorando o prognóstico dos pacientes. O QI mais elevado, por outro lado, poderia também dificultar e postergar o diagnóstico, conforme mencionado, já que pacientes com essa característica poderiam “mascarar” determinadas alterações inerentes ao transtorno, por meio de estratégias comportamentais aprendidas para lidar com as situações cotidianas. Nosso estudo preliminar apontou que adultos com TDAH e QI mais alto (superior a 110), tendem a apresentar resultados similares aos de sujeitos controles, com QI mediano, em testes designados para avaliação das funções executivas (Miloni et al., 2017). Nossos achados foram confirmados por outro estudo, mais recente, reforçando a hipótese de que a apresentação fenotípica diferenciada nesses pacientes com TDAH poderia estar associada à criação e implementação de mecanismos compensatórios em função de uma inteligência mais elevada (Cadenas et al., 2020). No entanto, não temos conhecimento, até a presente data, de quaisquer estudos na literatura que tenham avaliado de modo integrado os aspectos genéticos, intelectuais e neurais em pacientes nunca medicados para o TDAH, que poderiam explicar melhor a presença de endofenótipos específicos em portadores de TDAH e contribuir para a identificação de biomarcadores em Psiquiatria.

1.3. Bases biológicas associadas ao QI em pacientes com TDAH: estudos em neuroimagem e neurodesenvolvimento

Diversos estudos encontraram relações entre o QI e a estrutura cerebral (Brans et al., 2010; Joshi et al., 2011; Karama et al., 2011; Shaw et al., 2006; Sowell et al., 2004; Choi et al., 2008; Frangou et al., 2004; Jung et al., 2007; Lange et al., 2010; McDaniel, 2005; Narr et al., 2007; Wilke et al., 2003). Ainda na década de 90, dois estudos encontraram associações entre QI e estrutura dendrítica neuronal (Jacobs; Scheibel, 1993; Huttenlocher, 1991). Desde então, foram diversos os avanços em neuroimagem em busca de uma explicação mais detalhada sobre a relação entre estrutura cerebral e inteligência (Khundrakpam et al., 2017). Estudos têm apontado correlações entre inteligência e morfometria de determinadas regiões cerebrais que são especialmente importantes para as funções intelectuais, como a região frontal, temporal (giro fusiforme, área de Wernicke), lobos occipitais (córtex extra estriado), parietal, lobos frontais (córtex pré-frontal dorsolateral, giro frontal inferior e córtex orbito frontal), além do

hipocampo, do núcleo caudado, do tálamo e o cerebelo (Frangou et al., 2004; Shaw et al., 2006; Narr et al., 2007; Karama et al., 2011).

Estudos utilizando ferramentas de neuroimagem estrutural e funcional sugerem que a inteligência geral está associada às regiões nas quais a SC está distribuída no cérebro (Gray et al., 2003; Woolgar et al., 2010). Khundrakpam et al. (2017) observaram associação entre QI mais alto com espessura cortical maior, especialmente nas regiões corticais frontal inferior, temporal e cingulado. No entanto, tal relação (QI e espessura cortical) é mais complexa do que parece. Schnack et al. (2015) em estudo de neuroimagem, observaram associação entre QI mais elevado com mudanças mais dinâmicas na área e espessura cortical ao longo do neurodesenvolvimento, e com o avanço da idade. Seus resultados indicaram que, na infância, QI mais alto estaria associado com uma espessura cortical sensivelmente menor. Já o oposto parece ocorrer na fase adulta, quando QI mais elevado estaria relacionado com espessura cortical maior (mais especificamente em áreas frontais, mediais e orbitofrontais, Giro de Heschl, ínsula e precuneo do hemisfério esquerdo). Já a área de superfície cortical mostrou-se maior em indivíduos com QI mais alto durante a infância, atingindo pico em idade mais precoce do que a dos indivíduos com QI mais baixo. Em suma, o estudo de Schnack et al. (2015) indica que a inteligência pode estar relacionada a características diversas em termos de área e espessura cortical, dependentes de mudanças dinâmicas ao longo do neurodesenvolvimento. Desta forma, o estudo contraria a falácia *“more is better”*, que não é uma regra em neurociências, e ao mesmo tempo, relativizando a afirmação *“less is more”*, porque a inteligência dependeria de fatores diferenciados e específicos de acordo com a idade e com cada medida cortical analisada.

No que tange o TDAH, Zeeuw et al. (2012) observaram menos alterações no desenvolvimento da espessura cortical em crianças com o transtorno e alto QI, quando comparadas às com baixo QI. Crianças com QI mais alto apresentaram uma trajetória de desenvolvimento da espessura cortical similar à do grupo controle, mas com um atraso generalizado, além de apresentarem redução significativa no volume de SC, sem diferenças regionais significativas (Zeeuw et al., 2012). No entanto, os autores incluíram pacientes com histórico de uso de medicamentos para o tratamento do TDAH, o que pode representar uma limitação do estudo. De qualquer modo, os autores concluem que o QI é uma medida relevante para a compreensão das peculiaridades da estrutura cerebral em portadores de TDAH, e que são necessários mais estudos que levem em conta níveis diferentes de QI para uma compreensão

mais ampla de sua possível influência no fenótipo diferenciado de pacientes com TDAH e alto QI (Zeeuw et al., 2012).

1.4. Papel dos genes reguladores de dopamina no cérebro – COMT e DAT – no TDAH

Estima-se que a herdabilidade do TDAH seja de 60 a 90% (Faraone et al., 2005; Chang et al., 2013; Thapar et al., 2013; Gomez; Corr, 2014; Larsson et al., 2014), sendo um dos transtornos com maior componente hereditário dentre as condições psiquiátricas (Mick; Faraone, 2008). Nesse contexto, genes envolvidos na regulação da dopamina têm tido protagonismo dentre os estudos genéticos considerando os achados frequentes de baixos níveis de dopamina no cérebro (Volkow et al., 2009) e a alta eficácia dos agonistas dopaminérgicos no tratamento de crianças (Katzman; Sternat, 2014) e adultos com TDAH (La Fougere et al., 2006; Fredriksen et al., 2013; Surman et al., 2013; Faraone et al., 2015; Simon et al., 2015). Mais especificamente, o gene *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT), decodificador da enzima homônima, que atua na degradação de dopamina no córtex pré-frontal (Malhotra et al., 2002), e o gene transportador da dopamina (DAT) (SLC6A3), que atua como mediador da receptação do neurotransmissor na fenda sináptica, após sua liberação, controlando sua liberação e receptação nos terminais pré-sinápticos (Jaber et al., 1997). A atividade de ambos varia de acordo com seus respectivos polimorfismos (diferenças nas sequências de bases com frequência igual ou maior que 1% da população) que regulam a dopamina de forma distinta, tornando-a mais ou menos disponível de acordo com o genótipo de cada indivíduo. Estudos têm demonstrado que os alelos valina (Val) do gene COMT e 10R do DAT determinam uma maior atividade enzimática, levando a diminuição de disponibilidade da dopamina, em comparação com os demais alelos (Met para COMT; 9R para DAT) (Lachman et al., 1996; Fuke et al, 2001; Mill et al, 2002; Greenwood; Kelsoe, 2003; vanNess et al, 2005). Na mesma linha, alguns estudos têm observado desempenho prejudicado nas funções cognitivas em pessoas saudáveis portadoras dos alelos Val (COMT) e 10R (DAT) (Bellgrove et al., 2005, Winterer et al. 2006, Wishart et al., 2011; Malhotra et al., 2002; Tan et al., 2007; Egan et al., 2001). No entanto, os resultados são controversos e há estudos que falharam em detectar qualquer influência dos genótipos no desempenho em avaliações neurocognitivas (O’Hara et al. 2006; Wardle et al. 2013), e até mesmo outros que indicaram performance superior entre os portadores destes alelos (Malloy-Diniz et al., 2013). Acredita-se que o gene COMT tenha papel no nível de inteligência de pessoas sem transtorno psiquiátricos, modulando a associação entre QI e arquitetura de substância branca no hipocampo e no lobo pré-frontal (Li et al., 2009). Li et al. (2009) observaram que a relação entre substância branca e QI é significativa, apenas, entre

indivíduos portadores do genótipo homozigoto para Val. Os autores têm por hipótese que tais indivíduos precisam mobilizar mais recursos de substância branca para alcançar o mesmo QI que portadores do alelo Met. Resultados parecidos foram observados em estudo utilizando fMRI: Green et al. (2013) reportam dados indicando que o gene COMT tem efeito no QI por meio de maiores ativações em regiões prefrontais (Green et al., 2013). No caso, sujeitos portadores do alelo Val teriam menor ativação pré-frontal e menor QI. Além disso, estudos indicam que o alelo val estaria associado a menor QI em adultos e crianças (Gothelf et al., 2005; Barnett et al., 2008). Em relação ao gene DAT, há indícios de que o alelo 10R esteja associado a QI mais baixo (Guo et al., 2010). Porém, a diferença é pequena e não houve estudos posteriores confirmando o achado.

Entre adultos com TDAH, os estudos são ainda mais controversos. Biehl et al. (2015) observaram resultados altamente heterogêneos em indivíduos homozigotos para o alelo Met, incluindo desempenho superior em memória operacional verbal (Dígitos Inversos – *Backward Digits*) e resultados piores em amplitude de atenção/memória verbal imediata (Dígitos Diretos – *Forward Digits*). Em outro estudo, foram encontrados maiores prejuízos no controle inibitório em adultos com TDAH portadores do alelo 9R (Dresler et al., 2010). Com relação às estruturas cerebrais, estudos apontam que atividade reduzida da COMT, que aumenta os níveis de dopamina cortical, está associada a maior volume de SC e maior espessura cortical (Honea et al., 2009; Cerasa et al., 2010; Lee et al., 2016). Já com relação ao DAT, dois estudos observaram redução do núcleo caudado em crianças saudáveis homozigóticas para o alelo 10R, quando comparadas às que possuíam o alelo 9 (Durstun et al., 2009; Shook et al., 2011). Tais resultados indicam que o papel dos genes COMT e DAT podem não se limitar a características comportamentais e cognitivas, afetando também características cerebrais, mas os estudos ainda são escassos e os resultados altamente heterogêneos. Desta forma, o papel dos genes COMT e DAT na performance cognitiva e na arquitetura neural em adultos com TDAH permanece pouco compreendido. Diversos fatores, incluindo uso de medicação estimulante atual e no passado, presença de comorbidades, variedade na metodologia de pesquisa utilizada, entre outros, como uma possível relação com QI, podem ter gerado os resultados controversos, mantendo assim uma lacuna importante (“gap”) na literatura científica sobre as bases biológicas do TDAH.

Em suma, o TDAH é um transtorno psiquiátrico de etiologia altamente complexa, envolvendo fatores genéticos específicos e diversos, alterações estruturais do cérebro

(Banaschewski et al., 2010; Durston et al., 2009; Makris et al., 2007; Nigg; Casey, 2005), alterações nos níveis de dopamina (Bellgrove et al. 2005; Shimada et al. 2017) e variações fenotípicas que podem variar de acordo com o QI (Zeeuw et a., 2012; Milioni et al., 2017; Cadenas et al., 2020). Neste contexto, considera-se de especial relevância um estudo conciso, que vise integrar dados detalhados de uma avaliação cognitiva focada nas funções executivas, com um mapeamento estrutural detalhado do cérebro, e uma investigação complementar sobre o possível papel dos principais genes reguladores da dopamina – COMT e DAT – na apresentação dos sintomas em pacientes com TDAH com diferentes níveis de inteligência. Apesar de serem apontados na literatura como genes centrais do TDAH, ainda pouco se sabe a respeito do papel do DAT e do COMT na manifestação dos sintomas clínicos, estrutura cerebral e na modulação das funções executivas em indivíduos com TDAH. Por fim, além da escassez de pesquisas que tenham investigado a relação entre estrutura cerebral, funcionamento executivo e aspectos genéticos no TDAH, conforme mencionado, até o momento não temos conhecimento de estudo anterior que tenha pesquisado todas essas variáveis integradas em uma amostra de adultos com TDAH, nunca medicados para o transtorno.

OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o desempenho cognitivo em tarefas que avaliam as funções executivas e a espessura cortical, área e volume de estruturas cerebrais por ressonância magnética estrutural em adultos com TDAH não medicados para o transtorno e com níveis diferentes de inteligência, e compará-los com sujeitos controles, além de estudar a relação dos os diferentes polimorfismos para os genes COMT e DAT.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Comparar o funcionamento executivo de pacientes adultos com TDAH e QI mais elevado, (QI >110) com pacientes com TDAH e QI médio (QI<110) e o grupo controle, verificando também as possíveis correlações do QI com as funções cognitivas em pacientes com TDAH;
- b) Comparar espessura cortical, área e volume de estruturas cerebrais de pacientes com TDAH e QI mais elevado (>110), com pacientes com TDAH e QI médio (QI<110) e com o grupo controle, estudando também as associações entre QI e as alterações estruturais em portadores de TDAH;
- c) Comparar diferentes genótipos para o gene COMT e DAT em pacientes com TDAH com QI elevado (>110), com pacientes com TDAH e QI médio (QI<110) e com o grupo controle, investigando a distribuição dos polimorfismos nos subgrupos e a possível associação de determinados alelos com funcionamento executivo, QI e estrutura cerebral em pacientes com TDAH.

2.3. Hipóteses

- a) Os indivíduos com TDAH e QI alto apresentarão déficits menos evidentes nas funções executivas do que aqueles com TDAH e QI normal ou abaixo da média.
- b) Pacientes com TDAH e QI mais alto apresentarão alterações estruturais cerebrais mais sutis do que os dos pacientes com TDAH e QI mediano;
- c) Pacientes com TDAH e alto QI apresentarão maior prevalência dos alelos associados à alta disponibilidade de dopamina (Met para COMT e 9R para DAT). Independentemente do QI, pacientes com TDAH, portadores dos respectivos alelos associados à maior disponibilidade de dopamina, apresentarão déficits cognitivos menos evidentes e alterações estruturais mais sutis em relação aos pacientes portadores do genótipo associado à menor disponibilidade de dopamina (Val para COMT e 10R para DAT).

MÉTODO

3.1. Participantes

A amostra foi composta por 132 indivíduos adultos, entre 18 e 50 anos, divididos em dois grupos: pacientes com TDAH (N=66) sem histórico de tratamento para o transtorno e controles saudáveis (N=66). O recrutamento dos participantes foi realizado por meio de comunicados internos no Hospital das Clínicas FMUSP e divulgação na comunidade e na mídia. Os pacientes com TDAH e os indivíduos do grupo controle foram avaliados em ambulatórios do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, no período de 2011 a 2014. Todos os participantes incluídos no estudo foram submetidos a avaliação psiquiátrica detalhada, em que a presença de outros diagnósticos do Eixo I foi examinada por meio da *Structured Clinical Interview* (SCID) para DSM-IV (First et al., 1996). Para se estabelecer o diagnóstico de TDAH, realizou-se uma avaliação embasada no *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 4th edition (DSM – IV) e em uma versão adaptada da *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children* (K-SADS-E) (Grevet et al., 2005). A severidade dos sintomas no grupo TDAH foi verificada por meio de escala específica, a *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS-18) (Mattos et al., 2006). Além dos instrumentos clínicos mencionados acima, os pacientes e sujeitos do grupo controle foram selecionados com critérios de exclusão para uso de álcool e outras substâncias psicoativas por meio do *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (Bush et al., 1998), *South Westminster Questionnaire* (Menezes et al., 1996). Informações acerca do histórico médico geral dos participantes, incluindo fatores de risco cerebrovasculares e uso de medicações, foram obtidas por meio de entrevistas com o participante e com seus familiares.

O critério de inclusão dos pacientes e controles saudáveis foi:

- a) Idade entre 18 e 50 anos na época da avaliação;

Critério de inclusão somente para pacientes com TDAH:

- a) Pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para TDAH de acordo com o DSM-IV;

Critério de inclusão apenas para os controles saudáveis:

- a) Controles saudáveis, sem histórico de transtorno psiquiátrico, de acordo com a entrevista diagnóstica do SCID, e sem parentes de primeiro grau com história de transtorno do Eixo I, exceto fobias específicas.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram:

- a) Histórico de tratamento com medicações psiquiátricas;
- b) Diagnóstico atual ou progresso de abuso ou dependência de substâncias, exceto nicotina;
- c) Presença de condições médicas ou transtornos neurológicos que possam afetar o Sistema Nervoso Central (SNC);
- d) Retardo mental;
- e) Histórico de traumatismo crânio encefálico com perda da consciência;
- f) Comorbidades psiquiátricas graves, com exceção de episódios leves de depressão, transtornos de ansiedade e transtorno do comportamento disruptivo;
- g) Contraindicações para exame de RM, como presença de objetos metálicos no corpo, marca-passo, claustrofobia, entre outros;
- h) Alterações encontradas no exame de RM que pudessem interferir no resultado do estudo;
- i) Gestação em andamento.

Embora alguns pacientes tenham apresentado histórico de uso de medicações psiquiátricas, nenhum deles havia utilizado medicações estimulantes para o tratamento do TDAH. A duração do uso das medicações citadas foi de até 4 meses, sendo que os pacientes estavam há, no mínimo, 8 meses sem uso.

3.2 Aspectos Éticos e Contexto do Estudo

Esta pesquisa faz parte de um projeto mais amplo intitulado “*Diagnostic accuracy and treatment response prediction in adult subjects with ADHD and bipolar disorder: high-dimensional MRI pattern classification combined with dopamine transporter genotyping*”, realizada com apoio financeiro da National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD).

O estudo foi aprovado pela “Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa” – CAPPesq – Protocolo de pesquisa n. 0711/10 e “Comissão Nacional de Ética em Pesquisa” – CONEP – 370/2011.

O presente estudo foi também aprovado pela “Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa” – CAPPesq e “Comissão Nacional de Ética em Pesquisa” – CONEP. CAEE: 58345321.7.0000.0068. Antes do início dos procedimentos da pesquisa, todos os participantes assinaram respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 Procedimentos

3.3.1. Avaliação Neuropsicológica

Procedimentos para aplicação dos Testes Neuropsicológicos

Os participantes foram submetidos a uma sessão de avaliação neuropsicológica, com duração aproximada de 1,5 hora, de forma individual, em ambiente neutro e silencioso, em uma sala especificamente reservada para Avaliações Neuropsicológicas do Laboratório de Neuroimagem dos Transtornos Psiquiátricos (LIM-21), situada no 2º andar do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Os testes foram aplicados pela própria autora do presente estudo (ALVM) e por outros três neuropsicólogos que colaboraram na etapa de coleta de dados da pesquisa.

O protocolo de avaliação neuropsicológica foi elaborado com base na literatura acerca das funções neuropsicológicas no TDAH, considerando-se, também, a associação dos achados cognitivos com alterações de neuroimagem e os genes reguladores de Dopamina COMT e DAT. Dados preliminares já foram publicados por nossa equipe com a utilização da mesma bateria de testes neuropsicológicos (Miloni *et al.*, 2017).

Testes Neuropsicológicos

Dígitos – direto e inverso – a partir da versão revisada da Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) (Wechsler, 1981). Ambos os testes consistem em sete pares de sequências aleatórias de números que o examinador lê em voz alta à razão de um por segundo (Wechsler, 1981; Lezak *et al.*, 2004). Dígitos diretos consiste em solicitar para o participante repetir séries de números na mesma ordem e Dígitos indiretos na ordem inversa. Cada sequência correta equivale a 1 ponto. Os intervalos de pontuação vão de 0 (nenhuma sequência de número foi repetida corretamente) a 14 (todos os 7 pares de sequências de números foram corretamente

repetidas). Estes testes são comumente usados para medir a amplitude da atenção e a memória de trabalho verbal, respectivamente.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton *et al.*, 1993): é uma medida de capacidade de abstração, flexibilidade cognitiva e sustentação da atenção (Lezak *et al.*, 2004). O participante recebe um conjunto com 64 cartas nas quais estão impressos um a quatro símbolos (quantidade de estímulos), em formatos diferentes (estrela, triângulo, cruz e círculo), em uma dentre quatro cores (vermelho, amarelo, azul e verde). O sujeito deve colocar cada cartão sob um dos quatro cartões de estímulo sem saber a regra vigente (combinar por cor, símbolo ou quantidade). O sujeito deve deduzir o padrão com base no “*feedback*” do examinador de “certo” ou “errado” para cada resposta. Uma vez que o sujeito deduz o padrão (regra) e apresenta 10 respostas corretas consecutivas, a regra muda e passa a considerar o próximo critério como “correto”. A ordem das associações corretas é padronizada da seguinte forma: 1) Cor; 2) Forma; 3) Quantidade; em seguida, volta para o início (1, 2, 3, até o final das cartas). O número de categorias (equivale a cada conjunto de 10 respostas corretas consecutivas) concluídas (5 são possíveis com 64 cartões) e o número de cartas corretamente dispostas (Acertos) são medidas de capacidade de abstração. Os erros perseverativos ou persistentes ocorrem quando o paciente emite uma resposta errada logo após ter cometido o mesmo tipo de erro, que pode ser um sinal de distração pontual, se em seguida adequar sua resposta, ou de prejuízos na flexibilidade cognitiva, a depender da quantidade de erros perseverativos apresentados em sequência. Por fim, considera-se uma medida objetiva de gravidade dos prejuízos em sustentação da atenção – *Perdas de Set* - a quantidade de vezes em que o participante comete um erro de distração claro, ou seja, quando dentro de uma mesma categoria (Ex: Cor), e após vários acertos, o indivíduo se distrai ao associar a carta por um critério diferente daquele vigente no momento.

Stroop Color Word Test (SCWT) (Stroop, 1935): este teste foi elaborado para avaliar atenção seletiva, flexibilidade cognitiva e controle inibitório (Stroop, 1935; Lezak *et al.*, 2004). Utilizamos uma versão do SCWT que foi traduzida para o português e adaptada à população brasileira, a mesma que tem sido utilizada em outros estudos de nosso contexto (Cunha *et al.*, 2010; Milioni *et al.*, 2017). O SCWT é composto por três partes: Parte I) o sujeito é orientado a nomear cores diferentes, impressas em 20 pequenos retângulos, tão rápido quanto ele pode; as cores usadas nas três partes desta versão do SCWT são: verde, azul, marrom e rosa; Parte II), os sujeitos devem nomear a cor da tinta na qual foram impressas as palavras que não se referem

a cores ("cada", "nunca", "hoje" e "tudo"); Parte III) o indivíduo deve nomear a cor da tinta em que um nome de cor diferente está escrito (Stroop, 1935). A pontuação é medida pelo tempo em segundos - até que o paciente tenha completado cada parte do SCWT (I, II e III).

Continuous Performance Test (CPT) (Conners; Staff, 2006): é um teste clássico com medidas de atenção sustentada, controle inibitório e impulsividade. O sujeito tem como tarefa pressionar a tecla apropriada (barra de espaço) assim que aparecer qualquer letra do centro da tela do computador, exceto a letra X, o mais rápido que ele puder. As medidas incluem principalmente o número de erros de omissão e comissão ao longo da tarefa. Os erros de omissão são caracterizados por falhas em pressionar a barra de espaço após exibição das letras-alvo (todas as letras, exceto "X"), por isso são considerados medidas de prejuízos em sustentação da atenção. Os erros de comissão, por sua vez, ocorrem quando o indivíduo pressiona a tecla após exibição da letra "X" (não-alvo), neste sentido são considerados medidas de problemas em controle inibitório ou impulsividade (Riccio et al., 2002).

Trail-Making Test (TMT) – Partes A e B (Reitan, 1958): é uma tarefa psicomotora cronometrada que requer rastreamento visuomotor com atenção a uma sequência numérica simples (TMT-A) e a duas sequências concomitantes de números e letras (TMT-B) para medir velocidade de processamento visual, flexibilidade cognitiva e atenção dividida. Na parte A, o sujeito conecta, o mais rápido possível, os números 1 a 25, impressos em uma folha de papel, em ordem numérica. Na parte B, o sujeito deve ligar os números 1 a 12 e as letras A L, de modo que alterne número com letra, da seguinte maneira: 1-A-2-B-3-C, etc. A medida de avaliação para este teste é o tempo dispendido, em segundos, para completar cada parte.

Frontal Assessment Battery (FAB): é uma bateria breve que consiste em 6 subtestes que exploram diferentes funções executivas (Dubois et al., 2000): (1) formação de conceitos e raciocínio abstrato (teste de semelhanças); (2) flexibilidade mental (teste de fluência verbal); (3) programação motora e controle executivo de ação (sequências motoras de Luria); (4) resistência à interferência (instruções conflitantes); (5) controle inibitório (teste *go-no go*); E (6) autonomia ambiental (comportamento de preensão) (Slachevsky et al., 2004). Cada subteste é pontuado de 0 a 3, sendo 18 a pontuação máxima da bateria.

Controlled Oral Word Association Test (COWAT/FAS): é um teste de fluência verbal fonêmica associado ao funcionamento executivo (Benton; Hamsher, 1976; Lezak et al, 2004).

Os indivíduos devem falar tantas palavras quantas conseguirem que começam com a letra F, A e S, por um período de tempo de 1 min. para cada letra.

3.3.2. Aquisição e Processamento das imagens cerebrais

Aquisição das imagens cerebrais

Todos os pacientes (TDAH e HC) foram submetidos à ressonância magnética usando um sistema 1.5T Siemens Espree (Siemens, Erlangen, Alemanha). Os dados morfológicos foram adquiridos utilizando-se de MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo), com os seguintes parâmetros: TR = 2.400 ms, TE = 3,65 ms, NEX = 1, campo de visão (FOV) = 240 mm, ângulo de inclinação = 80, matriz = 1926192 pixels, espessura = 1,2 mm (sem folga entre fatias), tamanho de voxel = 1.361.3612 mm.

Processamento das imagens cerebrais

O trecho a seguir foi adaptado da tese de doutorado do Dr. Pedro Gomes Penteado Rosa (Rosa, 2019), que realizou o processamento das imagens utilizadas no presente estudo:

As imagens de RM ponderadas em T1, em um primeiro momento, foram reconstruídas de forma automática, usando-se o software *FreeSurfer* v. 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) em uma mesma plataforma MacOS. O processamento inclui a correção para movimento (Reuter *et al.*, 2010) e a remoção de tecido extracerebral por meio de procedimento semi-automatizado de *skullstripping* que utiliza a intensidade de sinal de RM e a geometria da superfície cortical (Segonne *et al.*, 2004), seguido pelo registro espacial automatizado. Na etapa seguinte, realiza-se a segmentação das estruturas volumétricas da SB, SC e LCR (incluindo hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo e ventrículos) (Fischl *et al.*, 2002; Fischl *et al.*, 2004a), a normalização da intensidade (Sled *et al.*, 1998) e o delineamento (tessellation) dos limites entre SC e SB, permitindo o desenho das superfícies pial e de SB. A deformação de superfície segue gradientes de intensidade para idealmente estabelecer as fronteiras entre SC/SB e SC/LCR nos locais onde o maior gradiente de intensidade define a transição para a outra classe de tecido. Uma vez que os modelos corticais estão completos, isto é, o manto cortical foi representado como um polígono com dezenas de milhares de vértices e lados, outros procedimentos deformáveis são realizados, incluindo inflação de superfície (Fischl *et al.*, 1999a), registro para um atlas esférico com padrões de dobramentos corticais individuais para comparar a geometria cortical entre os diversos sujeitos (Fischl *et al.*, 1999b), parcelamento do córtex cerebral em Métodos 32 unidades com base nas

estruturas sulcais e girais (Fischl *et al.*, 2004b; Desikan *et al.*, 2006)) (figura 1) e a criação de uma grande variedade de dados baseados na superfície incluindo mapas de área e espessura corticais com valores para cada vértice em ambos os hemisférios. Em seguida, foi realizada a etapa de controle de qualidade, caracterizada por correção manual das imagens que porventura apresentassem problemas de delineamento cortical devido a erros no *skullstripping* ou por falhas na formação da massa branca utilizando o software *Tkmedit* do *FreeSurfer* (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Edits>). Após a correção manual, foi executada a reconstrução automatizada do manto cortical novamente, minimizando a intervenção humana, e a imagem novamente submetida ao procedimento de controle de qualidade. Tal procedimento preserva a maior parte da automatização do processamento da imagem e, por consequência, sua reprodutibilidade. Por fim, as superfícies corticais de cada sujeito foram concatenadas via registro em um espaço comum obtido de um molde padrão do *FreeSurfer* separadamente para cada fenótipo cerebral (espessura, área e girificação) e hemisfério e, em seguida, submetidas à suavização espacial com um núcleo Gaussiano de 5 milímetros. (ROSA, 2019, p.31-33).

Os procedimentos com a utilização do *FreeSurfer* aqui descritos fazem parte de uma rotina padronizada implementada em nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Neuroimagem dos Transtornos Psiquiátricos (LIM-21) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) sob a liderança do médico psiquiatra Dr. Pedro G. P. Rosa e coordenação do Prof. Dr. Geraldo F. Busatto. Dados mais detalhados a respeito do procedimento estabelecido em nosso laboratório podem ser encontrados na literatura (Rosa *et al.*, 2020) e resultados provenientes dessas análises têm sido compartilhados para a realização de estudos internacionais com amostras do mundo inteiro (Hoogman *et al.*, 2019).

Regiões de Interesse

As regiões de interesse (ROIs) se basearam no atlas Desikan- Killiany (Desikan *et al.*, 2006) (Fig X), que divide o córtex cerebral da seguinte forma:

1. lobo temporal mesial: córtex entorrinal, fusiforme, parahipocampal e polo temporal;
2. lobo temporal lateral: temporal inferior, temporal médio, temporal superior, transversal temporal e margem do sulco temporal superior;
3. lobo frontal: frontal superior, frontal médio, frontal inferior, orbitofrontal, paracentral, pré-central e polo frontal;

4. lobo parietal: parietal inferior, parietal superior, pré-cúneo, pós-central e supramarginal;
5. lobo occipital: cúneo, lingual, occipital lateral e pericalcarino;
6. córtex cingulado: cingulado anterior caudal, cingulado anterior rostral, cingulado posterior e istmo do cíngulo.

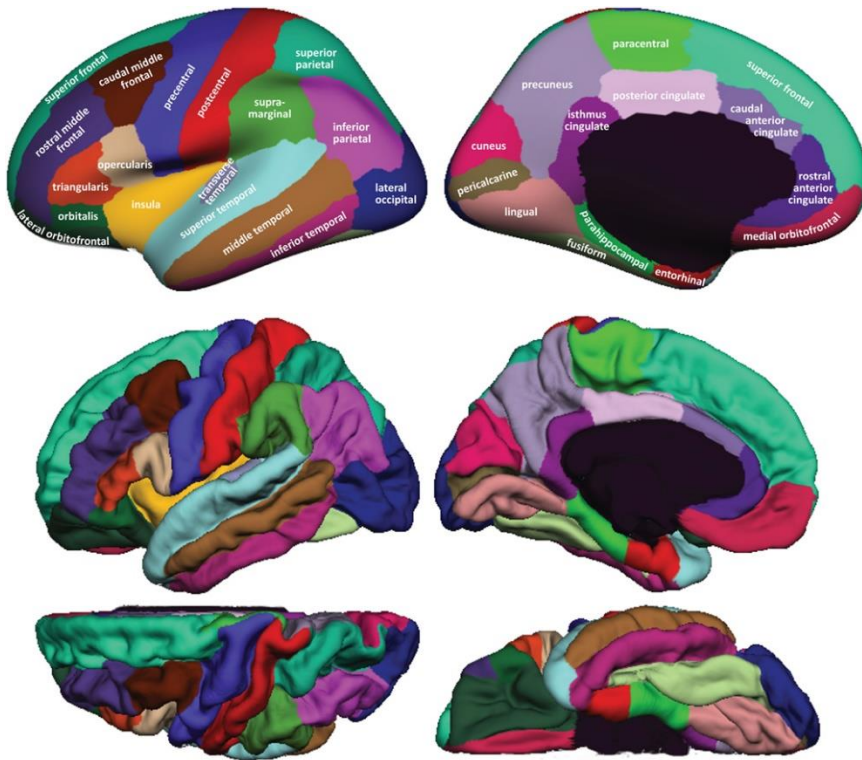


Figura 1- Regiões de interesse (ROI) segmentadas pelo Atlas Desikan- Killiany

Fonte: modificado de <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>

3.3.3. Coleta sanguínea e Genotipagem (COMT e DAT)

Coleta de Sangue

Foi coletada uma amostra de 5 ml de sangue de cada participante do estudo (casos e controles) para extração de DNA. O DNA genômico foi extraído pelo método salino (salting out), quantificado em espectrofotômetro e armazenado a 20°C pelo tempo de duração do projeto.

Genotipagem

Para avaliação dos polimorfismos do tipo VNTR utilizamos reações de PCR (polymerase chain reaction) padronizadas, seguidas de identificação do fragmento amplificado com eletroforese capilar no equipamento Fragment Analyzer. Para avaliação dos nucleotídeos do tipo SNP foi utilizado o método de discriminação alélica por PCR em tempo real, utilizando ensaios do tipo TaqMan SNP genotyping (Life Technologies). Resumidamente, em uma placa de PCR com 96 poços serão preparadas as reações de PCR em tempo real (TaqMan PCR Mastermix 1x/μL, TaqMan SNP genotyping assay 1x/μL, DNA genômico 10ng/μL, água para completar um volume de 7μL). As reações de PCR em tempo real foram feitas em equipamento Line Gene 9600 (BIOER). As curvas de amplificação e a emissão fluorescente no fim da reação foram analisadas para identificar o genótipo COMT e DAT de cada participante.

3.4. Análise Estatística

A homogeneidade da variância entre os grupos TDAH e controle foi verificada através do teste de Levene e a normalidade da amostra total, pelo Kolgomorov-Smirnov. Nenhum deles foi significativo para aceitação da hipótese alternativa. As características sociodemográficas dos grupos de pacientes com TDAH e QI elevado, pacientes com TDAH e QI mediano e HC foram comparadas pelo teste ANOVA. O teste qui-quadrado foi utilizado para análises de variáveis categóricas. Para investigar a associação entre do QI com o desempenho em tarefas neuropsicológicas, dados dos exames de neuroimagem e os genótipos para COMT e DAT, utilizamos o *General Linear Model* (GLM) (a) e Regressão Linear (b):

a) GLM. Foram realizadas análises de comparação da avaliação neuropsicológica e dos dados de neuroimagem entre os sujeitos com TDAH e os participantes saudáveis do grupo controle e, posteriormente, análises comparativas dentro de cada grupo (subdivisões por genótipo, e

subdivisões por QI) Idade e sexo foram utilizados como covariantes. Em análise complementar, utilizou-se, ainda, o QI como covariante.

Tradicionalmente, medidas provindas de exame de RM cerebral são corrigidas pelo volume do crânio (intracranial volume - ICV). Este tipo de relativização previne interpretações errôneas dos dados brutos de RM. Por exemplo, um indivíduo pode ter resultado de exame com volume do tálamo indicando valores parecidos com a média populacional; no entanto, se esta pessoa possui um crânio muito maior do que a média, o volume do tálamo, que sozinho pareceria normal, é considerado sinal de atrofia quando relativizado em proporção ao seu próprio volume cerebral. Entretanto, esta correção somente é útil nos casos em que a estrutura estudada escala em função do tamanho do crânio, como é o caso de medidas volumétricas. Como área e espessura cortical, por sua vez, não escalam proporcionalmente em função do ICV (Barnes *et al.*, 2010; Im *et al.*, 2008), tal método pode gerar ruídos e dados equivocados. Portanto, o presente estudo utilizou ICV como covariável para medidas de volume, área total como covariável par medidas de área e espessura cortical total como covariável para medidas de espessura cortical (Bernhardt *et al.*, 2011, He *et al.*, 2007; Hoogendam *et al.*, 2018; Van Erp *et al.*, 2018). Além disso, também foram inseridos como covariáveis sexo e idade dos participantes.

b) Regressão Linear. Foram feitas análises de regressão linear, com os resultados da avaliação neuropsicológica e dados de neuroimagem de todos os participantes, em conjunto. As variáveis dependentes utilizadas foram: diagnóstico e QI. Com os resultados significativos desta primeira análise, realizamos análise complementar, dividindo-se os sujeitos entre pacientes com TDAH e grupo controle e verificamos o efeito do QI, para cada grupo, em cada teste neuropsicológico e região de neuroimagem.

As análises comparando os sujeitos por genótipo para DAT e COMT, por apresentarem subgrupos restritos, foram realizadas novamente utilizando-se o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para confirmação dos resultados. Além disso, para maior rigor, foram feitas análises adicionais nas comparações entre genótipos, reduzindo-se o número de subgrupos. Para o gene COMT, somamos os portadores do genótipo Met/Met e do Val/Met em um único grupo de “portadores do alelo Met”, comparando-o ao grupo de homozigotos para o alelo Val. Para o gene DAT, somamos os portadores do genótipo 9/9 e do Val/Met em um único grupo de “portadores do alelo 9”, comparando-o ao grupo de homozigotos para o alelo 10 (Dumontheil *et al.*, 2011; Aarts *et al.*, 2015). Foram, ainda, realizadas análises de correlação entre o desempenho em testes neuropsicológicos com as áreas anatômicas cerebrais, através do teste

de correlação parcial de Spearman. As análises foram feitas incluindo apenas as variáveis (testes neuropsicológicos e medidas de ressonância magnética) em que se tenha observado diferenças estatísticas significativas entre os pacientes com TDAH e o grupo controle. Gênero, idade, QI (na avaliação neuropsicológica) e ICV, espessura cortical total e área total (nas análises de RM de volume, espessura cortical e área, respectivamente) foram incluídos como covariáveis. Todas as análises com mais de duas variáveis independentes foram corrigidas com *post hoc* Bonferroni. O nível de significância estatística considerado em todas as análises foi $p < 0,05$. Nas análises com apenas dois grupos, empregamos o método Monte Carlo, com 1000 reamostragens, como correção para múltiplas comparações. As análises estatísticas foram realizadas com o IBM SPSS Statistics 21.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição Geral das Amostras

A amostra analisada constitui o total de 66 pacientes com TDAH, todos adultos e nunca medicados para o transtorno. Dez pacientes com TDAH apresentaram uso prévio de antidepressivo. O tempo máximo de uso de tais medicações foi de 3 meses, sendo que os pacientes estavam há, no mínimo, há 48 meses sem uso quando foram avaliados.

O grupo de sujeitos controles também foi formado por 66 indivíduos. Com o objetivo de se formar grupos homogêneos, os sujeitos do grupo controle foram pareados individualmente ao grupo de pacientes com TDAH, para sexo, idade (dentro de uma faixa de 3 anos), escolaridade e classificação socioeconômica.

Os pacientes com TDAH foram subdivididos pelo nível de QI, entre QI mediano (≤ 110) e QI elevado (> 110), de acordo com a classificação de Terman (1916).

O QI dos indivíduos do grupo controle variou entre 77 e 139. O dos pacientes com TDAH variou entre 78 e 131.

Os dados sócio demográficos e as características clínicas dos grupos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, QI e características clínicas dos sujeitos com TDAH subdivididos por QI (alto x mediano) e do grupo controle (média e Desvio Padrão).

| | TDAH Alto QI (QI > 110) | TDAH QI Médio (QI < 110) | Controles | P |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|-------|
| N | 21 | 36 | 66 | |
| Masculino (%) | 16(76,2) | 30(83) | 42 (65) | 0,12 |
| Idade | 27,2±6,3 | 27,3±6,4 | 26.6±5,5 | 0,85 |
| Estudo (anos) | 14,3±3,15 | 13,4±2,14 | 14.5±2.2 | 0,078 |
| Etnia (%) | | | | 0,255 |
| Caucasianos | 17(81) | 31(86) | 38 (58) | |
| Negros/Pardos | 4(19) | 4(11) | 17 (26) | |
| Asiáticos | 0 | 1(2,8) | 3 (6) | |
| Nível Socioeconômico | | | | |
| A | 4(19,1) | 7(19,5) | 09 (13,5) | |
| B | 10(47,7) | 14(39) | 30 (45,5) | |
| C | 7(33,4) | 14(52,9) | 08 (12) | |
| D | 0 | 1(2,8) | 00 (00) | |
| Estado Civil (%) | | | | 0,273 |
| Solteiro | 16(76,2) | 25(69,5) | 38 (57) | |
| Casados | 4(19,2) | 3(8,3) | 06 (7,5) | |
| Divorciados | 0 | 0 | 02 (3) | |

| | | | | |
|---------------------|------------|------------|-----------|-------|
| Não informaram | 1(4,6) | 8(22,2) | 21 (32,5) | |
| Lateralidade (%) | | | | |
| Destros | 21(100) | 36(100) | 47 (97.9) | |
| Canhotos | 0 | 0 | 01 (2.1) | |
| Subtipo do TDAH (%) | | | | 0,816 |
| Desatento | 11(52,4) | 20(55,6) | | |
| Combinado | 10(47,6) | 16(44,4) | | |
| Escalas | | | | |
| HAMD | 4,29+3,24 | 6,03+3,53 | | 0,070 |
| ASRSa | 30,05+3,58 | 29+2,69 | | 0,216 |
| ASRSb | 24,29+7,43 | 22,44+6,81 | | 0,345 |
| AGF | 60,86+7,05 | 60,17+6,40 | | 0,707 |
| CGI | 4,19+0,40 | 4,33+0,48 | | 0,255 |

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação a sexo, idade, etnia, nível socioeconômico e estado civil entre os três grupos. A média de idade dos grupos foi próxima, sendo de 27,2 anos no grupo com TDAH e QI elevado, 27,3 no grupo com TDAH QI Mediano e 26,6 no grupo controle. Os grupos também apresentaram médias próximas de anos de estudo, sendo 14,3 no grupo com TDAH e QI elevado, 13,74 anos para o grupo com TDAH e QI Mediano e 14,5 para o controle. Todos os grupos foram formados por maioria caucasiana, masculina e com nível socioeconômico “B” e “C”, segundo a classificação da ABEP. Por fim, pacientes com TDAH com QI mediano e pacientes com QI elevado também não apresentaram diferenças significativas em termos de subtipo do transtorno, sendo que ambos os grupos apresentaram maioria desatenta. Por fim, não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com TDAH e QI elevado em comparação com os pacientes com QI mediano nas escalas aplicadas: *Hamilton Depression Scale (HAMD)*, *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)*, Escala de Avaliação do Funcionamento Global (AGF) e *Clinical Global Impression (CGI)*.

Em uma análise sociodemográfica complementar considerando-se o grupo de pacientes com TDAH como um todo (Tabela 2), comparando-o com o grupo controle, observou-se diferença estatística entre os grupos apenas para média de QI, sendo significativamente inferior entre os pacientes com TDAH ($p=0,03$). A tabela 2 apresenta os dados sócio demográficos e as características clínicas dos grupos considerando a integração dos pacientes com TDAH em um grupo só, junto com o Grupo Controle.

Tabela 2 - Características sociodemográficas, QI e características clínicas dos sujeitos com TDAH (como um todo) e do grupo controle (média e Desvio Padrão).

| | TDAH | Controles | P |
|----------------------|-----------|------------|--------|
| N | 66 | 66 | |
| Masculino (%) | 52 (79) | 42 (65) | 0,083 |
| Idade | 27.2±6.1 | 26.6±5,5 | 0.600 |
| Estudo (anos) | 13.7±2.6 | 14.5±2.2 | 0.064 |
| QI | 104.7±13 | 110.3±14.5 | 0.038* |
| Etnia (%) | | | |
| Caucasianos | 51 (77) | 38 (58) | 0,63 |
| Negros/Pardos | 10 (15) | 17 (26) | |
| Asiáticos | 1 (1,5) | 3 (6) | |
| Nível Socioeconômico | | | |
| A | 11 (16,7) | 09 (13,5) | |
| B | 24 (36,2) | 30 (45,5) | |
| C | 21 (31,8) | 08 (12) | |
| D | 01 (1,5) | 00 (00) | |
| Estado Civil (%) | | | 0,814 |
| Solteiro | 41 (62) | 38 (57) | |
| Casados | 07 (10,5) | 06 (7,5) | |
| Divorciados | 00 (00) | 02 (3) | |
| Não informaram | 10 (17,8) | 21 (32,5) | |
| Destreza (%) | | | 0,140 |
| Destros | 54 (96,4) | 47 (97,9) | |
| Canhotos | 02 (3,6) | 01 (2,1) | |

Por fim, nem pacientes com TDAH, nem sujeitos do grupo controle apresentaram diferenças significativas em relação ao QI de acordo com o genótipo para COMT e DAT (tabela 3).

Tabela 3 - Comparação do QI de acordo com o genótipo para COMT e DAT, entre pacientes com TDAH e sujeitos do grupo controle.

| QI | Portadores Met | | Portadores Val/Val | | p | Portadores 9R | | Portadores 10R/10R | | p |
|-----------|----------------|-------|--------------------|-------|-------|---------------|-------|--------------------|-------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | | Média | DP | Média | DP | |
| Controles | 109,2 | 14,38 | 112,7 | 15,16 | 0,440 | 110,72 | 16,27 | 109,86 | 12,72 | 0,072 |
| TDAH | 107,48 | 13,99 | 101,35 | 10,59 | 0,084 | 104,67 | 12,69 | 104,30 | 12,83 | 0,920 |

4.2. Avaliação Neuropsicológica

Na comparação entre os grupos TDAH e controle, houve diferença estatisticamente significativa nos seguintes testes e subtestes neuropsicológicos: Stroop 2 ($p < 0.001$; $\eta^2 = 0.155$), Stroop 3 ($p = 0.001$; $\eta^2 = 0.115$), TMT B ($p < 0.004$; $\eta^2 = 0.87$), FAB – Semelhanças ($p = 0.023$; $\eta^2 = 0.56$), FAB – Séries Motoras ($p = 0.007$; $\eta^2 = 0.078$), FAB – Vai-não-vai ($p = 0.032$; $\eta^2 = 0.50$), FAB - Total ($p = 0.006$; $\eta^2 = 0.082$), WCST – Erros perseverativos ($p = 0.011$; $\eta^2 = 0.069$), WCST – Categorias Completas, ($p = 0.037$; $\eta^2 < 0.048$), WCST – Perda de set ($p = 0.005$; $\eta^2 = 0.084$), CPT – Erros de omissão ($p = 0.008$; $\eta^2 = 0.076$), CPT – Erros de Comissão ($p < 0.01$; $\eta^2 = 0.260$).

Tabela 4 - Comparação da performance em testes neurocognitivos entre sujeitos com TDAH e grupo controle, controlando para QI.

| | | Controles | | TDAH | | P | Partial Eta Squared |
|--------|----------------|---------------|-------|---------------|-------|-------|---------------------------|
| | | Média N=59 | DP | Média N=62 | DP | | |
| Stroop | 1 | 14,23 | 2,35 | 15,21 | 3,44 | 0,117 | 0,014 |
| | 2 | 15,55 | 2,39 | 18,81 | 4,83 | 0,000 | 0,155 |
| | 3 | 20,14 | 4,93 | 25,85 | 9,02 | 0,001 | 0,115 |
| TMT | A | 33,68 | 13,37 | 35,44 | 11,59 | 0,510 | 0,031 |
| | B | 58,43 | 18,98 | 73,79 | 29,62 | 0,004 | 0,870 |
| FAZ | Letra F | 12,82 | 3,76 | 12,98 | 3,79 | 0,840 | 0,150 |
| | Letra A | 11,48 | 3,98 | 12,10 | 3,13 | 0,400 | 0,021 |
| | Letra S | 11,80 | 3,38 | 12,27 | 3,38 | 0,500 | 0,041 |
| | Total | 35,45 | 10,35 | 37,35 | 8,43 | 0,330 | 0,330 |
| FAB | Total | 16,84 | 1,20 | 15,90 | 1,89 | 0,006 | 0,082 |
| | Semelhanças | 2,66 | 0,53 | 2,38 | 0,64 | 0,023 | 0,560 |
| | Séries Motoras | 2,73 | 0,58 | 2,25 | 1,00 | 0,007 | 0,078 |
| | Inst. Conflit | 2,91 | 0,52 | 2,81 | 0,53 | 0,382 | 0,038 |
| | Vai não Vai | 2,89 | 0,32 | 2,63 | 0,73 | 0,032 | 0,500 |
| WCST | Erros Persev. | 6,34 | 3,23 | 8,65 | 5,02 | 0,011 | 0,069 |
| | Cat. Compl. | 3,77 | 1,51 | 3,13 | 1,42 | 0,037 | 0,048 |
| | Perda de Set | 0,18 | 0,39 | 0,56 | 0,79 | 0,005 | 0,084 |
| CPT | Omissão | 0,93 | 2,50 | 3,44 | 5,60 | 0,008 | 0,076 |
| | Comissão | 10,14 | 6,06 | 18,48 | 7,94 | 0,000 | 0,260 |

Nota: TDAH = Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; QI = Quociente Intelectual; SCWT = Stroop Color Word Test; TMT = Trail-Making Test; FAS = Controlled Oral Word Association Test (COWAT); FAB = Frontal Assessment Battery; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; CPT = Continuous Performance Test.

Tabela 5 - Resultados de regressão linear comparando a pontuação de pacientes com TDAH e do grupo controle nos testes neurocognitivos, covariando-se para QI.

| Teste | Ambos os grupos | | | | |
|---------------------|----------------------------|----------------|--------------|--------|-------|
| | | R ² | Coefficiente | t | p |
| TMT | A Diagnóstico | 0,010 | 0,310 | 0,133 | 0,313 |
| | Diagnóstico e QI | 0,194 | -0,401 | -4,782 | 0,000 |
| | B Diagnóstico | 0,083 | 11,354 | 2,364 | 0,003 |
| | Diagnóstico e QI | 0,219 | -0,718 | -4,159 | 0,000 |
| Stroop | 1 Diagnóstico | 0,064 | 1,355 | 2,116 | 0,037 |
| | Diagnóstico e QI | 0,128 | -0,063 | -2,729 | 0,007 |
| | 2 Diagnóstico | 0,177 | 3,437 | 4,237 | 0,000 |
| | Diagnóstico e QI | 0,209 | -0,060 | -2,045 | 0,043 |
| | 3 Diagnóstico | 0,134 | 5,402 | 3,461 | 0,001 |
| | Diagnóstico e QI | 0,190 | -0,149 | -2,655 | 0,009 |
| FAS | Diagnóstico | 0,009 | 3,375 | 1,965 | 0,330 |
| | Diagnóstico e QI | 0,176 | 0,280 | 4,518 | 0,000 |
| FAB | Semelhanças Diagnóstico | 0,056 | -0,233 | -1,971 | 0,052 |
| | Diagnóstico e QI | 0,102 | 0,009 | 2,206 | 0,030 |
| Fluência Verbal | Diagnóstico | 0,019 | 0,196 | 2,022 | 0,181 |
| | Diagnóstico e QI | 0,122 | 0,011 | 3,299 | 0,001 |
| Séries Motoras | Diagnóstico | 0,088 | -0,502 | -2,946 | 0,004 |
| | Diagnóstico e QI | 0,088 | 0,000 | 0,029 | 0,977 |
| Instr. Conflitantes | Diagnóstico | 0,005 | -0,013 | -0,129 | 0,489 |
| | Diagnóstico e QI | 0,100 | 0,012 | 3,158 | 0,002 |
| Vai não vai | Diagnóstico | 0,049 | -0,237 | -2,032 | 0,045 |
| | Diagnóstico e QI | 0,056 | 0,003 | 0,793 | 0,430 |
| Total | Diagnóstico | 0,085 | -0,794 | -2,490 | 0,015 |
| | Diagnóstico e QI | 0,164 | 0,034 | 2,973 | 0,004 |
| WCST | Erros Persev Diagnóstico | 0,053 | 1,780 | 1,948 | 0,054 |
| | Diagnóstico e QI | 0,090 | -0,064 | -1,972 | 0,051 |
| | Cat. Completas Diagnóstico | 0,049 | -0,508 | -1,745 | 0,084 |
| | Diagnóstico e QI | 0,111 | 0,027 | 2,608 | 0,011 |
| Perda de Set | Diagnóstico | 0,066 | 0,340 | 2,585 | 0,011 |
| | Diagnóstico e QI | 0,066 | 0,000 | -0,004 | 0,996 |
| CPT | Omissões Diagnóstico | 0,075 | 2,115 | 2,388 | 0,019 |
| | Diagnóstico e QI | 0,104 | -0,056 | -1,764 | 0,081 |
| | Comissões Diagnóstico | 0,246 | 7,156 | 5,079 | 0,000 |
| | Diagnóstico e QI | 0,304 | -0,143 | -2,840 | 0,005 |
| Controle Inibitório | Diagnóstico | 0,234 | -1,843 | -4,775 | 0,000 |
| | Diagnóstico e QI | 0,311 | 0,043 | 3,157 | 0,002 |
| Atenção Sustentada | Diagnóstico | 0,332 | -0,979 | -3,149 | 0,002 |
| | Diagnóstico e QI | 0,350 | 0,013 | 1,154 | 0,251 |

| | | | | | |
|-----------------------|------------------|-------|--------|--------|-------|
| Flexibilidade Cog. e | Diagnóstico | 0,010 | -0,013 | -0,870 | 0,386 |
| Atenção Dividida | Diagnóstico e QI | 0,011 | 0,024 | 0,360 | 0,719 |
| Vel. de Processamento | Diagnóstico | 0,103 | -1,099 | -2,752 | 0,007 |
| | Diagnóstico e QI | 0,244 | 0,062 | 4,308 | 0,000 |
| Fluência Verbal | Diagnóstico | 0,020 | 0,793 | 2,385 | 0,167 |
| | Diagnóstico e QI | 0,201 | 0,054 | 4,581 | 0,019 |

A tabela 5 indica as diferenças entre os grupos de acordo, apenas, com o diagnóstico “Diagnóstico” e, sucessivamente, de acordo com o diagnóstico e com o QI “Diagnóstico e QI”. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas em todos os testes e clusters analisados, com exceção do cluster “Flexibilidade Cognitiva e Atenção Dividida”. Observou-se efeito significativo de diagnóstico e QI nas seguintes tarefas: TMTA ($R^2=0,194$, $p<0,001$); TMT B ($R^2= 0,083$, $p=0,003$) ($R^2= 0,219$, $p<0,001$); Stroop 1 ($R^2=0,064$, $p=0,037$), ($R^2= 0,0128$, $p=0,007$), Stroop 2 ($R^2=0,177$, $p<0,001$), ($R^2=0,177$, $p=0,043$); Stroop 3 ($R^2=0,134$, $p=0,001$), ($R^2=190$, $p=0,009$); FAS ($R^2=0,176$, $p<0,001$); FAB semelhanças ($R^2=0,102$, $p=0,030$); FAB fluência verbal ($R^2=0,122$, $p=0,001$); FAB instruções conflitantes ($R^2=0,100$, $p=0,002$); FAB Total ($R^2=0,085$, $p=0,015$), ($R^2=0,164$, $p=0,004$); CPT comissões ($R^2=0,246$, $p<0,001$), ($R^2=0,304$, $p=0,005$); WCST categorias completas ($R^2=0,111$, $p=0,011$); Cluster fluência verbal ($R^2=0,201$, $p=0,019$)

Tabela 6 - Resultados de regressão linear indicando a influência do QI na performance em testes neurocognitivos para cada grupo (controles e pacientes com TDAH).

| Teste | Controles | | | | | TDAH | | | |
|--------|---------------------|-------|--------|--------|----------------|-------|--------|--------|-------|
| | R ² | Coef. | t | p | R ² | Coef | t | p | |
| TMT | | | | | | | | | |
| | A | 0,334 | -0,532 | -4,747 | 0,000 | 0,078 | -0,263 | -2,140 | 0,037 |
| | B | 0,206 | -0,614 | -3,415 | 0,001 | 0,131 | -0,829 | -2,847 | 0,006 |
| Stroop | | | | | | | | | |
| | 1 | 0,058 | -0,038 | -1,663 | 0,103 | 0,086 | -0,090 | -2,282 | 0,026 |
| | 2 | 0,089 | -0,048 | -2,099 | 0,041 | 0,033 | -0,073 | -1,377 | 0,174 |
| | 3 | 0,152 | -0,128 | -2,837 | 0,007 | 0,050 | -0,172 | -1,705 | 0,094 |
| FAS | | 0,213 | 0,328 | 3,487 | 0,001 | 0,124 | 0,229 | 2,787 | 0,007 |
| FAB | | | | | | | | | |
| | Semelhanças | 0,034 | 0,007 | 1,261 | 0,214 | 0,066 | 0,012 | 1,838 | 0,072 |
| | Fluência Verbal | 0,145 | 0,015 | 2,758 | 0,008 | 0,061 | 0,007 | 1,746 | 0,087 |
| | Séries Motoras | 0,011 | 0,004 | 0,698 | 0,489 | 0,003 | -0,004 | -0,388 | 0,699 |
| | Instr. Conflitantes | 0,118 | 0,012 | 2,448 | 0,018 | 0,077 | 0,011 | 1,996 | 0,052 |
| | Vai não vai | 0,004 | 0,001 | 0,438 | 0,664 | 0,010 | 0,005 | 0,692 | 0,492 |
| | Total | 0,223 | 0,039 | 3,590 | 0,001 | 0,038 | 0,028 | 1,381 | 0,174 |
| WCST | | | | | | | | | |
| | Erros Persev. | 0,217 | -0,116 | -3,453 | 0,001 | 0,001 | -0,009 | -0,009 | 0,079 |

| | | | | | | | | |
|--|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|
| Categorias Compl. | 0,145 | 0,039 | 2,700 | 0,010 | 0,017 | 0,015 | 0,981 | 0,331 |
| Perda de Set | 0,019 | 0,004 | 1,127 | 0,266 | 0,006 | -0,005 | -0,569 | 0,572 |
| CPT | | | | | | | | |
| Omissões | 0,149 | -0,066 | -2,717 | 0,010 | 0,012 | -0,045 | -0,809 | 0,422 |
| Comissões | 0,082 | -0,119 | -1,935 | 0,060 | 0,078 | -0,167 | -2,132 | 0,038 |
| Controle Inibitório | 0,146 | 0,034 | 2,680 | 0,010 | 0,092 | 0,052 | 2,185 | 0,034 |
| Atenção Sustentada | 0,028 | 0,008 | 1,094 | 0,280 | 0,014 | 0,017 | 0,865 | 0,391 |
| Flexibilidade Cog. e Atenção Dividida | 0,354 | 0,087 | 4,853 | 0,000 | 0,003 | 0,016 | 0,374 | 0,710 |
| Vel. De Processamento | 0,313 | 0,057 | 4,531 | 0,000 | 0,113 | 0,067 | 2,628 | 0,011 |
| Fluência Verbal | 0,218 | 0,066 | 3,545 | 0,001 | 0,148 | 0,040 | 2,854 | 0,006 |

A tabela 6, complementar à tabela anterior, indica a influência do QI nos resultados dos testes neurocognitivos para cada grupo (controles e pacientes com TDAH), separadamente. Ao analisa-la, podemos notar que o QI possui influência diferente para os grupos. Ou seja, em alguns testes, apenas pacientes com TDAH sofreram influência do QI na performance e vice versa.

Os testes em que houve impacto significativo do QI, dentre os pacientes com TDAH, foram: TMT A ($R^2=0,078$, $p=0,037$), TMT B ($R^2=0,131$, $p=0,006$), Stroop 1 ($R^2=0,086$, $p=0,026$), FAS ($R^2=0,124$, $p=0,007$), CPT Comissões ($R^2=0,078$, $p=0,038$), Cluster Controle Inibitório ($R^2=0,092$, $p=0,034$), Cluster Velocidade de Processamento ($R^2=0,113$, $p=0,011$), Cluster Fluência Verbal ($R^2=0,148$, $p=0,006$).

Os testes em que houve impacto significativo do QI, dentre os sujeitos do grupo controle, foram: TMT A ($R^2=0,334$, $p<0,001$), TMT B ($R^2=0,206$, $p=0,001$), Stroop 2 ($R^2=0,089$, $p=0,041$), Stroop 3 ($R^2=0,152$, $p=0,007$), FAS ($R^2=0,213$, $p=0,001$), FAB Fluência Verbal ($R^2=0,145$, $p=0,008$), FAB Instruções Conflitantes ($R^2=0,118$, $p=0,018$), FAB Total ($R^2=0,223$, $p=0,001$), WCST Erros Perseverativos ($R^2=0,217$, $p=0,001$), WCST Categorias Completas ($R^2=0,145$, $p=0,010$), CPT Omissões ($R^2=0,149$, $p=0,010$), Cluster Controle Inibitório ($R^2=0,146$, $p=0,010$), Cluster Flexibilidade Cognitiva e Atenção Dividida ($R^2=0,354$, $p<0,001$), Cluster Velocidade de Processamento ($R^2=0,313$, $p<0,001$), Cluster Fluência Verbal ($R^2=0,218$, $p=0,001$).

4.2.1. Comparação entre pacientes com TDAH e QI elevado, TDAH e QI Mediano e sujeitos do grupo controle nos testes de avaliação neuropsicológica

Pacientes com TDAH e QI mais elevado apresentaram déficit específico em controle inibitório, e controle motor, apresentando resultados rebaixados no CPT – erros por comissão (medida de controle inibitório) ($p=0,007$) e no subtteste “séries motoras” da FAB (medida de controle motor/abstração ($p=0,017$)). Em contraste, pacientes com QI mediano, apresentaram déficits mais severos e generalizados, em praticamente todas as funções executivas examinadas, incluindo velocidade de processamento (Stroop 2), flexibilidade cognitiva (TMT B), controle inibitório (Stroop 3, CPT – erros de comissão) e atenção sustentada (CPT – erros de omissão, WCST – perda de set), funções executivas gerais (FAB), abstração (FAB – Semelhanças) (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados da comparação entre pacientes com TDAH e QI acima de 110, TDAH e QI com QI mediano e indivíduos do grupo controle nos testes neurocognitivos.

| | TDAH QI>110 | | TDAH QI ≤110 | | Controles | | F | p | Partia l Eta Squar ed | p TDAH >110 x Controles | p TDAH <110 x Controles | |
|--------------|-----------------------|-------|--------------|-------|-----------|-------|-------|-------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | | | | | | |
| | N=22 | | N= 35 | | N=47 | | | | | | | |
| Stroop | 2 | 17,05 | 4,3 | 20,56 | 5,20 | 15,55 | 2,39 | 17,32 | 0,00* | 0,034 | 0,397 | 0,000 |
| | 3 | 22,95 | 9,04 | 28,39 | 9,98 | 20,14 | 4,93 | 11,69 | 0,00* | 0,035 | 0,541 | 0,000 |
| TMT | | | | | | | | | | | | |
| | B | 64,4 | 18,97 | 80,83 | 33,52 | 58,43 | 18,98 | 7,38 | 0,00* | 0,033 | 1,000 | 0,001 |
| FAB Total | | 15,8 | 1,51 | 15,90 | 2,16 | 16,84 | 1,2 | 4,40 | 0,01* | 0,121 | 0,056 | 0,046 |
| | Semelhanças | 2,5 | 0,61 | 2,33 | 0,66 | 2,66 | 0,53 | 3,31 | 0,04* | 0,002 | 0,743 | 0,037 |
| | Séries Motoras | 2,1 | 1,02 | 2,30 | 0,99 | 2,73 | 0,59 | 4,90 | 0,01** | 0,105 | 0,017 | 0,090 |
| | Vai não Vai | 2,55 | 0,83 | 2,70 | 0,65 | 2,89 | 0,32 | 2,89 | 0,06 | 0,144 | 0,073 | 0,432 |
| WCST | | | | | | | | | | | | |
| | Erros Persev. Cat. | 8 | 5,59 | 8,80 | 4,28 | 6,34 | 3,23 | 2,77 | 0,07 | 0,041 | 0,257 | 0,110 |
| | Completas | 3,3 | 1,53 | 3,00 | 1,35 | 3,77 | 1,51 | 2,64 | 0,08 | 0,058 | 0,497 | 0,088 |
| | Perda de Set | 0,4 | 0,59 | 0,60 | 0,88 | 0,18 | 0,39 | 4,31 | 0,02* | 0,075 | 0,694 | 0,012 |
| CPT | | | | | | | | | | | | |
| | Omissão | 2,3 | 4,14 | 4,11 | 5,91 | 0,93 | 2,51 | 5,36 | 0,01* | 0,016 | 0,817 | 0,004 |
| | Comissão | 15,4 | 8,08 | 19,54 | 7,25 | 10,14 | 6,06 | 18,19 | 0,00** | 0,095 | 0,007 | 0,000 |

4.3. Ressonância Magnética Estrutural

4.3.1. Pacientes com TDAH em comparação aos sujeitos do grupo controle

Na comparação entre os grupos TDAH e controle, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao volume das estruturas cerebrais analisadas. O padrão neuroanatômico das medidas de área apresentou maior poder discriminativo, indicando reduções significativas no entorrinal esquerdo, fusiforme esquerdo, ínsula esquerda, pós-central direito e polo temporal direito, nos pacientes com TDAH em comparação com os controles (Tabela 8). Já o poder discriminativo das medidas de espessura cortical incluiu o temporal transversal esquerdo e parahipocampal direito, ambas diminuídas nos pacientes com TDAH; e, ainda, no temporal superior direito, que apresentou aumento significativo nos pacientes com TDAH (Tabela 8).

Tabela 8 - Resultados estatisticamente significativos da comparação de estruturas cerebrais medidas por RM entre sujeitos do grupo controle e pacientes com TDAH.

| Estrutura | TDAH | | Controles | | F | p | Partial Eta Squared |
|--------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|-------|-------|------------------------|
| | Média N=66 | DP | Média N=65 | DP | | | |
| Espessura Cortical (mm) | | | | | | | |
| Temporal transversal esq | 2190,16 | 228,28 | 2320,42 | 223,30 | 4,96 | 0,028 | 0,033 |
| Banks Temp sup dir | 2471,48 | 240,50 | 2454,81 | 175,20 | 4,03 | 0,047 | 0,033 |
| Parahipocampal dir | 2636,77 | 304,10 | 2557,02 | 279,88 | 4,21 | 0,042 | 0,034 |
| Área (mm²) | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 410,56 | 74,78 | 439,13 | 79,13 | 5,63 | 0,019 | 0,046 |
| Fusiforme esq | 3432,76 | 452,00 | 3543,55 | 407,67 | 7,83 | 0,006 | 0,062 |
| Ínsula esq | 2194,87 | 246,11 | 2234,47 | 256,68 | 4,17 | 0,043 | 0,034 |
| Pós-central dir | 4071,73 | 473,19 | 4124,22 | 440,50 | 3,89 | 0,045 | 0,032 |
| Polo temporal dir | 400,13 | 52,58 | 436,32 | 50,73 | 12,39 | 0,001 | 0,094 |

Tabela 9 - Resultados estatisticamente significativos da comparação de estruturas cerebrais medidas por RM entre sujeitos do grupo controle e pacientes com TDAH, covariando-se para QI, via GLM.

| Região | TDAH | | Controles | | F | Sig. | Partial Eta Squared |
|--------------------------------|---------|--------|-----------|--------|-------|-------|---------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| Espessura Cortical (mm) | | | | | | | |
| Cúneo esq. | 1733,95 | 109,84 | 1725,66 | 115,57 | 4,984 | 0,028 | 0,051 |
| Occipital lat. esq. | 2114,11 | 90,97 | 2122,45 | 117,12 | 4,299 | 0,041 | 0,044 |
| Pós-central dir. | 1888,08 | 172,46 | 1939,45 | 132,93 | 5,195 | 0,025 | 0,052 |
| Área (mm²) | | | | | | | |
| Polo temporal dir. | 400,13 | 52,58 | 436,32 | 50,73 | 4,485 | 0,037 | 0,045 |

Na comparação entre os grupos TDAH e controle, covariando-se para QI, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao volume das estruturas cerebrais analisadas. O padrão neuroanatômico das medidas de espessura cortical apresentou maior poder discriminativo, indicando reduções significativas no occipital lateral esquerdo ($p=0,041$, $\eta^2=0,044$) e pós-central direito ($p=0,025$, $\eta^2=0,052$), nos pacientes com TDAH em comparação com os controles; e, ainda, aumento na espessura cortical do cúneo esquerdo ($p=0,028$, $\eta^2=0,051$) entre os pacientes com TDAH (Tabela 9). Já o poder discriminativo das medidas de área incluiu o polo temporal, significativamente diminuído nos pacientes com TDAH ($p=0,037$, $\eta^2=0,045$).

A análise de covariância consiste em verificar se a diferença entre dois grupos ocorre em todos os níveis de uma variável contínua (a covariante). Para realizar esta análise de covariância, é preciso que haja um tamanho de amostra grande, pois é necessário um número mínimo de sujeitos dentro de cada um dos valores da covariante (cada nível de QI). Logo, para verificar a existência desse padrão crescente da relação entre QI e variável dependente, necessitamos de um tamanho de amostra superior ao que dispomos. Portanto, achamos mais conveniente fazer um corte no QI, segmentando-o em apenas dois grupos (médio e alto) e comparando-os. Além disso, a divisão por níveis de QI permite que possamos investigar características inerentes aos pacientes com TDAH e QI elevado – o que não seria possível utilizando o QI como covariante.

Tabela 10 - Resultados significativos de regressão linear comparando-se dados de neuroimagem estrutural entre pacientes com TDAH e do grupo controle, covariando-se para QI.

| Região | R ² | Coefficiente | t | p |
|---------------------------|----------------|--------------|--------|-------|
| Espessura Cortical | | | | |
| Cúneo esq. | 0,337 | 51,286 | 2,648 | 0,009 |
| Cingulado Posterior esq. | 0,308 | -78,113 | -2,619 | 0,010 |
| Cingulado Ant. caudal dir | 0,132 | -116,411 | -2,353 | 0,021 |
| Pos-Central dir | 0,077 | -64,994 | -2,076 | 0,041 |
| Área | | | | |
| Entorrinal esq. | 0,163 | -29,593 | -1,990 | 0,049 |
| Polo Temporal dir | 0,095 | -28,463 | -2,785 | 0,006 |

Na tabela 10, observa-se os resultados significativos para efeito de diagnóstico e QI sobre área, espessura cortical e volume das regiões listadas no Atlas Desikan Killiany, conforme descrito nos “métodos”.

Segundo a tabela, a variância da espessura cortical do cúneo esquerdo pode ser 33,7% ($R^2=0,337$) explicada pelo diagnóstico e QI ($p=0,009$). Da mesma forma, a espessura cortical do cingulado posterior esquerdo pode ser 30,8% ($R^2=0,308$) explicada por diagnóstico e QI ($p=0,010$), a do cingulado anterior caudal direito pode ser 13,2% ($R^2=0,132$) explicada por tais variáveis ($p=0,021$) e a do pós-central direito, pode ser 7,7% ($R^2=0,077$) explicada por essas variáveis (0,041). Em relação à área, a variância da medida do entorrinal esquerdo pode ser 16,3% ($R^2=0,163$) explicada por diagnóstico e QI ($p=0,049$) e a do polo temporal direito pode ser 9,5% ($R^2=0,095$) explicada por tais variáveis ($p=0,006$).

Tabela 11 - Coeficiente e erro padrão dividido por variável (diagnóstico e QI), dos resultados significativos de regressão linear comparando-se dados de neuroimagem estrutural entre pacientes com TDAH e do grupo controle, covariando-se para QI.

| | Coeficiente | |
|---------------------------|-------------|-------------|
| | B | Erro Padrão |
| Espessura cortical | | |
| Cúneo esq. | | |
| Diagnóstico | 51,286 | 19,366 |
| QI | -0,557 | 0,680 |
| Post. Cing. Esq | | |
| Diagnóstico | -78,113 | 29,824 |
| QI | -0,636 | 1,048 |
| Cíngulo Ant. Caudal dir. | | |
| Diagnóstico | -116,411 | 49,470 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|------|-------|-------|-------|-------|
| Temporal transv. Esq | 2275,71 | 180,98 | 2143,67 | 252,02 | 2320,42 | 223,3 | 7,53 | 0,001 | 0,041 | 0,999 | 0,001 |
| Banks Temp sup dir | 2471,48 | 240,5 | 2432,58 | 257,16 | 2454,81 | 175,2 | 4,03 | 0,045 | 0,033 | 0,040 | 0,731 |
| Parahipocampal dir | 2577,01 | 276,3 | 2667,92 | 319,89 | 2557,02 | 279,88 | 4,21 | 0,222 | 0,034 | 0,361 | 0,267 |
| Área (mm²) | | | | | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 410,56 | 74,78 | 380,81 | 76,98 | 439,13 | 79,13 | 1,63 | 0,20 | 0,046 | 0,084 | 0,291 |
| Fusiforme esq | 3560,57 | 510,8 | 3435,42 | 368,71 | 3543,55 | 407,67 | 2,66 | 0,05 | 0,062 | 0,292 | 0,050 |
| Ínsula esq | 2210,95 | 223,27 | 2199,57 | 247,65 | 2234,47 | 256,68 | 1,92 | 0,152 | 0,034 | 0,239 | 0,756 |
| Pós-central dir | 4071,73 | 473,19 | 3918,66 | 90,26 | 4124,22 | 440,5 | 1,57 | 0,213 | 0,032 | 0,674 | 0,390 |
| Polo temporal dir | 400,13 | 52,58 | 403,76 | 11,57 | 436,32 | 50,73 | 4,81 | 0,01 | 0,094 | 0,037 | 0,049 |

As figuras 2, 3 e 4 mostram os respectivos gráficos das regiões em que houve diferença significativa entre controles e pacientes com TDAH e QI até 110 (espessura cortical do temporal transversal esquerdo, área do fusiforme esquerdo e área do polo temporal direito) pelo QI dos pacientes e controles.

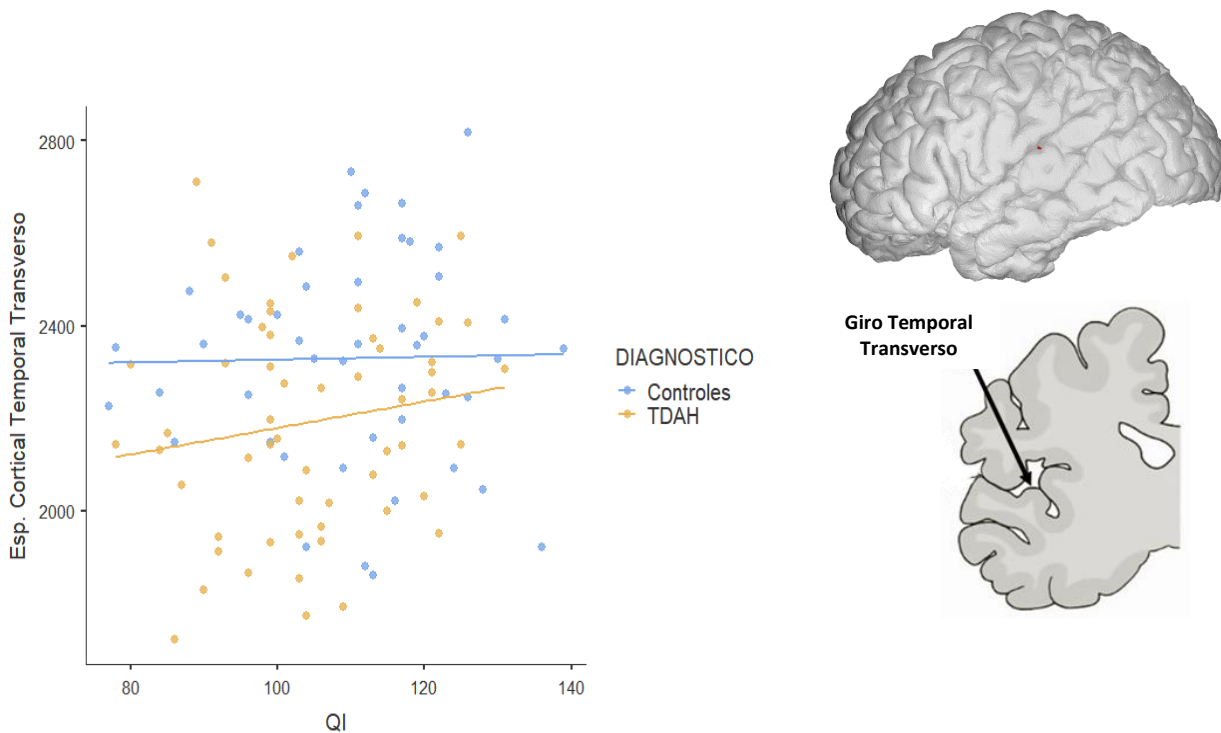


Figura 2 Distribuição da espessura cortical do temporal transversal esquerdo por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagens da referida região (giro temporal transversal) geradas pelo software Brain Painter (Marinescu et al., 2019)

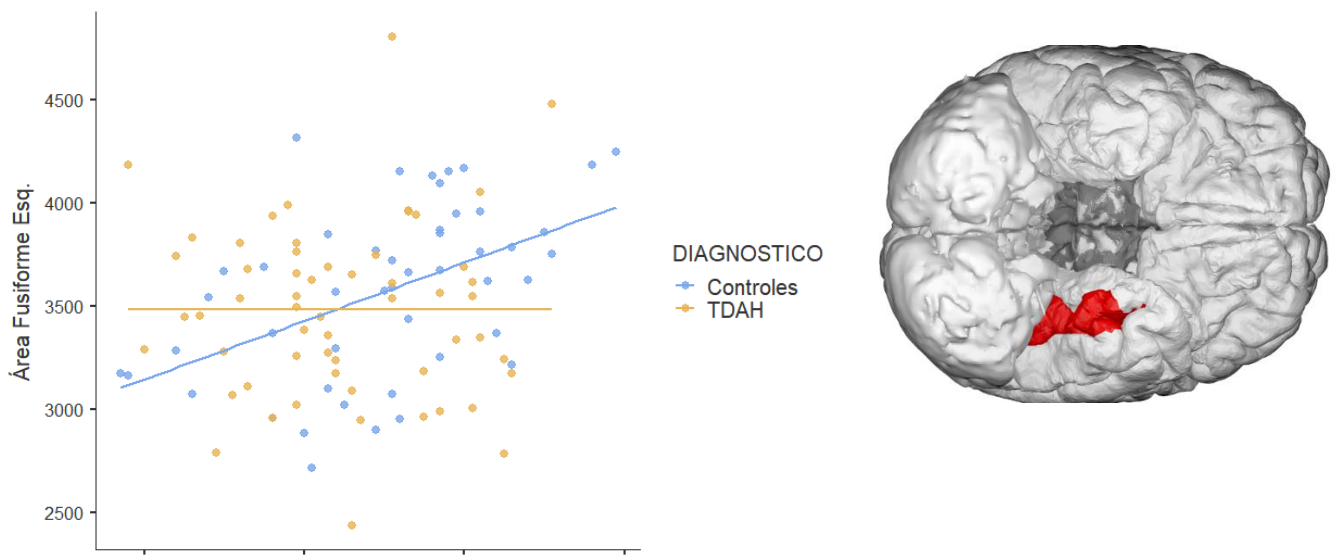


Figura 3 Distribuição da área do fusiforme esquerdo por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagem da referida região (fusiforme) geradas pelo software Brain Painter (Marinescu et al, 2019)

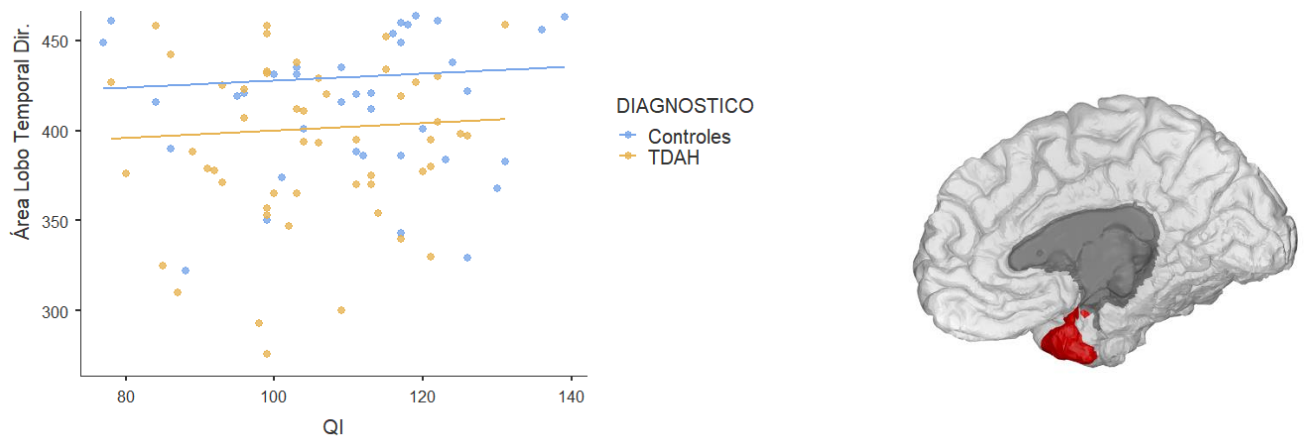


Figura 4 - Distribuição da área do lobo temporal direito por QI em pacientes com TDAH (pontos e linha amarelos) e sujeitos do grupo controle (pontos e linha azuis). Do lado direito, imagem da referida região (lobo temporal) gerada pelo software Brain Painter (Marinescu, 2019)

4.4. Análises por genótipos para DAT e COMT

4.4.1. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene DAT nos testes de avaliação neuropsicológica

Os pacientes com QI elevado não apresentaram quaisquer diferenças significativas na performance em testes cognitivos quando divididos pelo genótipo para DAT.

Tabela 13 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em testes de avaliação neurocognitiva.

| | Portadores 9R | | 10/10 | | F | p | Partial Eta Squared |
|-----------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| | N=8 | | N=11 | | | | |
| Stroop | | | | | | | |
| 1 | 13,63 | 1,92 | 15,45 | 4,48 | 1,163 | 0,296 | 0,021 |
| 2 | 16,38 | 3,38 | 18,18 | 4,77 | 0,836 | 0,373 | 0,014 |
| 3 | 20,88 | 6,90 | 24,36 | 10,80 | 0,639 | 0,435 | 0,016 |
| TMT | | | | | | | |
| A | 30,13 | 11,17 | 36,18 | 17,45 | 0,738 | 0,402 | 0,013 |
| B | 58,00 | 11,54 | 71,82 | 22,40 | 2,526 | 0,130 | 0,038 |
| FAZ | | | | | | | |
| Letra F | 15,38 | 1,92 | 13,18 | 4,26 | 1,825 | 0,194 | 0,050 |
| Letra A | 13,38 | 3,38 | 12,64 | 3,56 | 0,208 | 0,654 | 0,008 |
| Letra S | 13,50 | 3,30 | 12,18 | 3,22 | 0,762 | 0,395 | 0,022 |
| Total | 42,25 | 6,09 | 38,00 | 10,04 | 1,122 | 0,304 | 0,018 |
| FAB | | | | | | | |
| Semelhanças | 2,63 | 0,52 | 2,40 | 0,70 | 0,574 | 0,460 | 0,014 |
| Fluência Verbal | 3,00 | 0,00 | 2,78 | 0,44 | 2,017 | 0,176 | 0,070 |
| Series Motoras | 1,88 | 1,13 | 2,50 | 0,71 | 2,077 | 0,169 | 0,048 |
| Inst Conflitant | 3,00 | 0,00 | 2,90 | 0,32 | 0,790 | 0,387 | 0,024 |
| VainaoVai | 2,63 | 0,74 | 2,50 | 0,97 | 0,090 | 0,768 | 0,004 |
| TOTAL | 16,13 | 1,36 | 15,80 | 1,69 | 0,195 | 0,665 | 0,014 |
| WCST | | | | | | | |
| Erros Persev. | 7,88 | 6,06 | 9,82 | 7,19 | 0,384 | 0,544 | 0,012 |
| Cat. Completas | 3,25 | 1,04 | 2,91 | 1,92 | 0,206 | 0,656 | 0,008 |
| Perda de Set | 0,38 | 0,74 | 0,36 | 0,50 | 0,002 | 0,969 | 0,001 |
| CPT | | | | | | | |
| Omissão | 1,25 | 2,19 | 3,27 | 5,18 | 1,068 | 0,316 | 0,030 |
| Comissão | 15,75 | 8,84 | 16,73 | 8,61 | 0,058 | 0,812 | 0,004 |

Entre os pacientes com TDAH e QI mediano, tampouco foram observadas diferenças neuropsicológicas significativas entre os grupos divididos por diferentes genótipos para DAT.

Tabela 14 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI mediano, em testes de avaliação neurocognitiva.

| | Portadores 9R | | 1010 | | F | p | Partial Eta Squared |
|--------|---------------|------|-------|------|-------|-------|---------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| | N=16 | | N=16 | | | | |
| Stroop | | | | | | | |
| 1 | 15,63 | 3,28 | 17,63 | 4,54 | 2,036 | 0,164 | 0,067 |
| 2 | 19,75 | 6,64 | 21,13 | 3,86 | 0,513 | 0,479 | 0,024 |

| | | | | | | | | |
|-----------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 3 | 25,94 | 11,20 | 30,88 | 8,69 | 1,940 | 0,174 | 0,105 |
| TMT | A | 35,69 | 10,45 | 39,19 | 10,72 | 0,875 | 0,357 | 0,022 |
| | B | 68,50 | 18,29 | 91,06 | 42,18 | 3,853 | 0,059 | 0,110 |
| COWAT/FAS | Letra F | 11,19 | 3,35 | 11,75 | 3,61 | 0,209 | 0,651 | 0,031 |
| | Letra A | 11,38 | 2,55 | 12,06 | 3,40 | 0,419 | 0,522 | 0,040 |
| | Letra S | 11,25 | 2,74 | 11,31 | 2,47 | 0,005 | 0,946 | 0,180 |
| | Total | 33,81 | 7,04 | 35,13 | 7,57 | 0,258 | 0,615 | 0,034 |
| FAB | Semelhanças | 2,36 | 0,74 | 2,15 | 0,55 | 0,639 | 0,432 | 0,040 |
| | Fluência Verbal | 2,86 | 0,36 | 2,77 | 0,44 | 0,324 | 0,574 | 0,034 |
| | Séries Motoras | 2,14 | 1,03 | 2,31 | 1,03 | 0,173 | 0,681 | 0,025 |
| | Inst Conflitante | 2,93 | 0,27 | 2,62 | 0,87 | 1,652 | 0,210 | 0,046 |
| | Vai no Vaso | 2,93 | 0,27 | 2,46 | 0,88 | 3,618 | 0,069 | 0,072 |
| | TOTAL | 16,21 | 1,37 | 15,31 | 2,87 | 1,125 | 0,299 | 0,620 |
| WCST | Erros Persever. | 7,47 | 2,80 | 9,13 | 3,16 | 2,379 | 0,134 | 0,094 |
| | Categorias Completas | 3,20 | 1,21 | 2,94 | 1,39 | 0,314 | 0,580 | 0,021 |
| | Perda de Set | 0,67 | 0,98 | 0,56 | 0,81 | 0,105 | 0,749 | 0,015 |
| CPT | Omissão | 5,33 | 8,22 | 3,50 | 3,31 | 0,680 | 0,416 | 0,073 |
| | Comissão | 18,27 | 6,61 | 20,56 | 8,25 | 0,725 | 0,402 | 0,024 |

4.4.2. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene COMT nos testes de avaliação neuropsicológica

Entre os pacientes com QI elevado, os portadores do genótipo Val/Val para COMT apresentaram desempenho inferior ao dos portadores do alelo Met no TMT B ($p=0,007$, $\eta^2=0,112$), FAB – fluência verbal ($p=0,027$, $\eta^2=0,078$) e FAB – instruções conflitantes ($p=0,044$, $\eta^2=0,098$).

Tabela 15 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em testes de avaliação neurocognitiva.

| | Portadores Met | | Val/Val | | F | p | Partial Eta Squared | |
|--------|----------------|-------|---------|-------|-------|-------|---------------------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | | | | |
| | N=13 | | N=8 | | | | | |
| Stroop | 1 | 13,46 | 2,79 | 16,00 | 4,34 | 2,692 | 0,117 | 0,025 |
| | 2 | 17,31 | 3,90 | 16,63 | 4,87 | 0,126 | 0,727 | 0,015 |
| | 3 | 23,15 | 6,31 | 22,38 | 12,40 | 0,037 | 0,850 | 0,012 |
| TMT | A | 28,46 | 9,05 | 40,63 | 18,65 | 4,072 | 0,058 | 0,004 |

| | | | | | | | | |
|------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | B | 56,85 | 12,03 | 78,38 | 20,65 | 9,237 | 0,007* | 0,112 |
| FAZ | | | | | | | | |
| | Letra F | 15,08 | 2,53 | 13,63 | 5,10 | 0,766 | 0,392 | 0,098 |
| | Letra A | 13,62 | 3,04 | 12,38 | 3,89 | 0,667 | 0,424 | 0,170 |
| | Letra S | 13,15 | 3,39 | 12,88 | 3,31 | 0,034 | 0,855 | 0,001 |
| | Total | 41,85 | 7,43 | 38,88 | 10,88 | 0,557 | 0,464 | 0,082 |
| FAB | | | | | | | | |
| | Semelhanças | 2,54 | 0,52 | 2,43 | 0,79 | 0,142 | 0,710 | 0,001 |
| | Fluencia Verbal | 3,00 | 0,00 | 2,67 | 0,52 | 5,816 | 0,027* | 0,078 |
| | Series Motoras | 2,15 | 1,14 | 2,00 | 0,82 | 0,098 | 0,757 | 0,016 |
| | Inst Conflitant | 3,00 | 0,00 | 2,71 | 0,49 | 4,680 | 0,044* | 0,098 |
| | Vainao Vai | 2,46 | 0,97 | 2,71 | 0,49 | 0,413 | 0,528 | 0,009 |
| | TOTAL | 16,15 | 1,28 | 15,14 | 1,77 | 2,171 | 0,158 | 0,007 |
| WCST | | | | | | | | |
| | Erros Perseverativos | 7,69 | 4,99 | 10,38 | 8,23 | 0,876 | 0,361 | 0,004 |
| | Categorias Completas | 3,46 | 1,20 | 2,75 | 2,05 | 1,019 | 0,325 | 0,001 |
| | Perda de Set | 0,54 | 0,66 | 0,13 | 0,35 | 2,634 | 0,121 | 0,056 |
| CPT | | | | | | | | |
| | Omissão | 1,92 | 2,06 | 2,63 | 6,30 | 0,141 | 0,711 | 0,001 |
| | Comissão | 15,46 | 8,52 | 16,63 | 8,18 | 0,095 | 0,761 | 0,022 |

O grupo de pacientes com TDAH e QI mediano não apresentou quaisquer diferenças significativas na performance em testes cognitivos quando divididos pelo genótipo para COMT.

Tabela 16 - Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI mediano, em testes de avaliação neurocognitiva.

| | portadores Met | | Val/Val | | F | P | Partial Eta Squared | |
|--------|-----------------|-------|---------|-------|-------|-------|---------------------------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | | | | |
| | N=18 | | N=17 | | | | | |
| Stroop | | | | | | | | |
| | 1 | 17,11 | 4,47 | 16,28 | 3,29 | 0,406 | 0,528 | 0,032 |
| | 2 | 21,44 | 5,18 | 19,67 | 5,20 | 1,055 | 0,312 | 0,064 |
| | 3 | 30,33 | 11,32 | 26,44 | 8,30 | 1,382 | 0,248 | 0,046 |
| TMT | | | | | | | | |
| | A | 40,56 | 9,94 | 35,41 | 10,45 | 2,229 | 0,145 | 0,092 |
| | B | 86,22 | 28,07 | 75,12 | 38,52 | 0,958 | 0,335 | 0,066 |
| FAZ | | | | | | | | |
| | Letra F | 12,39 | 3,53 | 11,00 | 3,53 | 1,391 | 0,246 | 0,080 |
| | Letra A | 12,50 | 2,60 | 10,83 | 2,92 | 3,282 | 0,079 | 0,122 |
| | Letra S | 11,22 | 2,92 | 11,89 | 3,27 | 0,416 | 0,523 | 0,029 |
| | Total | 36,11 | 7,32 | 33,72 | 7,57 | 0,927 | 0,342 | 0,044 |
| FAB | | | | | | | | |
| | Semelhanças | 2,27 | 0,70 | 2,40 | 0,63 | 0,298 | 0,590 | 0,055 |
| | Fluencia Verbal | 2,73 | 0,46 | 2,87 | 0,35 | 0,800 | 0,379 | 0,048 |
| | Series Motoras | 2,13 | 1,25 | 2,47 | 0,64 | 0,850 | 0,365 | 0,052 |
| | Inst Conflitant | 2,60 | 0,83 | 2,93 | 0,26 | 2,215 | 0,148 | 0,081 |

| | | | | | | | |
|----------------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
| VainaoVai | 2,67 | 0,82 | 2,73 | 0,46 | 0,076 | 0,785 | 0,012 |
| TOTAL | 15,40 | 2,82 | 16,40 | 1,06 | 1,651 | 0,209 | 0,079 |
| WCST | | | | | | | |
| Erros Persev. | 8,39 | 5,16 | 9,24 | 3,21 | 0,335 | 0,567 | 0,033 |
| Cat. Completas | 3,00 | 1,41 | 3,00 | 1,32 | 0,000 | 1,000 | 0,001 |
| Perda de Set | 0,83 | 0,99 | 0,35 | 0,70 | 2,731 | 0,108 | 0,076 |
| CPT | | | | | | | |
| Omissão | 5,17 | 7,33 | 3,00 | 3,82 | 1,179 | 0,285 | 0,071 |
| Comissão | 21,61 | 6,61 | 17,35 | 7,44 | 3,213 | 0,082 | 0,116 |

4.4.3. Comparação entre pacientes com TDAH divididos pelo genótipo para o gene DAT nos exames de RM

Entre os pacientes com QI elevado, divididos pelo genótipo para o gene DAT, não foram encontradas diferenças significativas em área, espessura cortical ou volume de regiões cerebrais, medida por ressonância magnética (Tabela 17).

Tabela 17 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e os portadores do genótipo homozigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em exames de RM.

| | Portadores 9R N=8 | | 10/10 N=11 | | F | p | Partial |
|-------------------------|----------------------|--------|---------------|--------|-------|-------|-------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | Eta Squared |
| Espessura cortical (mm) | | | | | | | |
| Temporal transv. Esq | 2206,13 | 172,83 | 2335,82 | 186,58 | 0,421 | 0,528 | 0,031 |
| Banks dir | 2559,38 | 156,23 | 2476,00 | 277,40 | 0,000 | 0,995 | 0,000 |
| Parahipocampo dir | 2543,25 | 311,99 | 2608,55 | 275,31 | 0,478 | 0,502 | 0,035 |
| Área (mm ²) | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 431,63 | 80,52 | 390,55 | 60,05 | 0,183 | 0,676 | 0,014 |
| Fusiforime esq | 3452,50 | 453,96 | 3555,55 | 532,95 | 1,881 | 0,193 | 0,126 |
| Ínsula esq | 2235,50 | 268,82 | 2175,55 | 209,25 | 0,354 | 0,562 | 0,026 |
| Pos central dir | 4021,50 | 647,43 | 4185,64 | 541,84 | 3,710 | 0,076 | 0,222 |
| Temporal pole dir | 405,38 | 49,44 | 396,18 | 41,08 | 1,377 | 0,262 | 0,096 |

Por outro lado, entre os pacientes com TDAH e QI mediano, portadores do alelo 9R para DAT apresentaram redução no fusiforme esquerdo ($p=0,049$, $\eta^2=0,147$) e ínsula esquerda ($0,047$, $\eta^2=0,149$) (Tabela 18).

Tabela 18 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo 9R e os portadores do genótipo homocigoto 10/10 para o gene DAT, dentre pacientes com TDAH e QI Mediano, em exames de RM.

| | portadores 9R N=16 | | 10/10 N=16 | | F | p | Partial Eta Squared |
|--------------------------------|-----------------------|--------|---------------|--------|-------|--------|---------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| Espessura cortical (mm) | | | | | | | |
| Temporal transv. esq | 2158,31 | 281,00 | 2184,00 | 230,47 | 0,013 | 0,912 | 0,000 |
| Banks dir | 2464,69 | 256,73 | 2407,75 | 292,11 | 0,061 | 0,807 | 0,002 |
| Parahipocampo dir | 2652,31 | 327,36 | 2745,94 | 309,69 | 0,819 | 0,374 | 0,031 |
| Área (mm²) | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 393,50 | 73,76 | 443,07 | 81,46 | 1,376 | 0,252 | 0,052 |
| Fusiforme esq | 3393,75 | 452,94 | 3487,40 | 300,94 | 4,302 | 0,049* | 0,147 |
| Ínsula esq | 2148,81 | 268,58 | 2211,27 | 239,60 | 4,362 | 0,047* | 0,149 |
| Pos central dir | 3863,56 | 393,49 | 4236,73 | 327,88 | 2,443 | 0,131 | 0,089 |
| Temporal pole dir | 366,75 | 51,20 | 419,20 | 45,61 | 1,578 | 0,221 | 0,059 |

4.4.4. Comparação entre pacientes com TDAH – separados de acordo com o nível de QI – divididos pelo genótipo para o gene COMT nos exames de RM

Pacientes com QI elevado não apresentaram diferenças significativas relacionadas ao genótipo para COMT em nenhuma das análises (Tabela 19).

Tabela 19 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e os portadores do genótipo homocigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI elevado, em exames de RM.

| | portadores Met N=13 | | Val/Val N=8 | | F | p | Partial Eta Squared |
|--------------------------------|------------------------|--------|----------------|--------|-------|-------|---------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| Espessura cortical (mm) | | | | | | | |
| Temporal transv. esq | 2300,23 | 163,77 | 2235,88 | 211,36 | 1,464 | 0,245 | 0,089 |
| Banks dir | 2579,85 | 182,89 | 2353,50 | 232,80 | 3,775 | 0,071 | 0,201 |
| Parahipocampo dir | 2514,08 | 286,29 | 2679,25 | 241,47 | 1,059 | 0,320 | 0,066 |
| Área (mm²) | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 421,92 | 81,65 | 395,38 | 64,93 | 1,140 | 0,303 | 0,071 |
| Fusiforme esq | 3510,85 | 481,96 | 3641,38 | 578,99 | 0,039 | 0,845 | 0,003 |
| Ínsula esq | 2248,00 | 195,16 | 2150,75 | 265,41 | 1,544 | 0,233 | 0,093 |
| Pos central dir | 4170,00 | 435,04 | 4092,88 | 743,70 | 1,415 | 0,253 | 0,086 |
| Temporal pole dir | 406,46 | 41,46 | 399,38 | 49,34 | 0,012 | 0,915 | 0,001 |

Pacientes com QI mediano, portadores do alelo Met para COMT, apresentaram redução nas áreas do fusiforme esquerdo ($p=0,015$, $\eta^2=0,192$) e ínsula esquerda ($p=0,008$, $\eta^2=0,225$), além de espessura cortical aumentada no Banks do temporal superior direito ($p=0,038$, $\eta^2=0,135$).

Tabela 20 Resultados da análise comparativa entre os portadores do alelo Met e os portadores do genótipo homozigoto Val/Val para o gene COMT, dentre pacientes com TDAH e QI Mediano, em exames de RM.

| | portadores Met N=18 | | Val/Val N=18 | | F | P | Partial Eta Squared |
|-------------------------|------------------------|--------|-----------------|--------|-------|---------|---------------------------|
| | Média | DP | Média | DP | | | |
| Espessura cortical (mm) | | | | | | | |
| Temporal transv. esq | 2095,11 | 250,89 | 2192,22 | 250,66 | 0,400 | 0,532 | 0,013 |
| Banks dir | 2483,39 | 224,12 | 2083,50 | 62,93 | 4,692 | 0,038* | 0,135 |
| Parahipocampo dir | 2689,56 | 395,36 | 2646,28 | 231,03 | 0,026 | 0,873 | 0,001 |
| Área (mm ²) | | | | | | | |
| Entorrinal esq | 394,94 | 66,63 | 437,71 | 82,17 | 6,673 | 0,015* | 0,192 |
| Fusiforme esq | 3385,76 | 440,41 | 3483,41 | 307,52 | 3,048 | 0,092 | 0,098 |
| Ínsula esq | 2057,94 | 238,57 | 2342,24 | 174,51 | 8,111 | 0,008** | 0,225 |
| Pos central dir | 4050,18 | 468,09 | 4069,18 | 324,20 | 0,650 | 0,427 | 0,023 |
| Temporal pole dir | 397,65 | 54,25 | 391,76 | 55,58 | 0,255 | 0,618 | 0,009 |

4.5. Correlações entre os testes neuropsicológicos e escalas psiquiátricas e de funcionamento com espessura cortical, área e volume de estruturas cerebrais medidas por RM entre pacientes com TDAH, divididos pelo QI

Entre pacientes com TDAH e QI elevado, observou-se correlação direta entre a espessura cortical no banks do temporal superior direito e o tempo para conclusão do TMT A ($p=0,010$, $\rho =0,625$) e também com o número de perdas de set no WCST ($p=0,044$, $\rho=0,509$), indicando que aumentos mais pronunciados na região estão relacionados a pior desempenho em atividades de velocidade de processamento e de atenção sustentada. Também foram observadas correlações diretas entre a espessura cortical do parahipocampo direito e: o tempo de conclusão no TMT B ($p=0,039$, $\rho =0,519$), o número de erros por omissão no CPT ($p=0,009$, $\rho =0,632$); além de correlação inversa entre a região e o escore em subteste de fluência verbal da FAB ($p=0,018$, $\rho =-0,582$), indicando que alterações mais severas de aumento na espessura cortical do parahipocampo direito estão relacionadas a desempenho piorado em medidas de atenção dividida, flexibilidade cognitiva, fluência verbal e atenção sustentada, entre pacientes com QI elevado. Verificamos, ainda, correlação

positiva entre a área do entorrinal esquerdo e a pontuação no subitem vai-não-vai da FAB ($p=0,015$, $\rho=0,595$), sinalizando que, quanto maior a área, melhor a performance nesta tarefa de controle inibitório. Além disso, constatamos correlação entre a CGI e a área do polo-central direito ($p=0,003$, $\rho=0,686$) e entre a mesma escala e a área do pós-central direito ($p=0,047$, $\rho=0,503$), evidenciando que maiores diminuições nas estruturas estão relacionadas a pior avaliação clínica global, sendo que a área do pós-central direito também está associada a pior funcionamento global medido pela AGF ($p=0,032$, $\rho=-0,563$). Finalmente, observou-se correlação inversa entre a pontuação no subteste de séries motoras da FAB e a CGI ($p=0,019$, $\rho=-0,577$) e entre o subteste instruções conflitantes e a pontuação na ASRSa, indicando que pior performance motora está relacionada a pior avaliação clínica, assim como pior performance em flexibilidade cognitiva está associada a sintomatologia mais severa de TDAH, entre os pacientes com QI elevado.

Tabela 21 Resultados significativos da análise de correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade e espessura cortical/área total, entre pacientes com TDAH e QI elevado.

| TDAH - QI elevado | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|-------|
| Região Cerebral | | Medida Neuropsicológica | ρ | p |
| Esp Cortical (mm) | | | | |
| Banks Temp. Sup. dir. | TMT A | | 0,625 | 0,010 |
| | Perda de set – WCST | | 0,509 | 0,044 |
| Parahipocampo dir. | TMT B | | 0,519 | 0,039 |
| | Fluência Verbal - FAB | | -0,582 | 0,018 |
| | CPT omissão | | 0,632 | 0,009 |
| Área (mm ²) | | | | |
| Entorrinal Esq. | Vai-não-vai - FAB | | 0,595 | 0,015 |
| Pós-Central dir. | AGF | | -0,563 | 0,032 |
| | CGI | | 0,503 | 0,047 |
| Escala | | | | |
| CGI | Séries Motoras - FAB | | -0,577 | 0,019 |
| ASRSa | Inst. Conflitantes - FAB | | -0,472 | 0,048 |

Por outro lado, entre os pacientes com TDAH e QI mediano, observou-se correlação positiva entre a área do fusiforme esquerdo e o número de categorias completas no WCST ($p=0,025$, $\rho=-0,457$), ou seja, quanto melhor a capacidade de abstração do paciente, maior a área desta região cerebral. Verificou-se, ainda, correlação inversa entre a área da região pós-central direita e a pontuação na HAMD ($p=0,035$, $\rho=-0,424$), indicando que pacientes

com sintomas de depressão mais severos tendem a apresentar diminuição proporcional da área do pós-central direito. No tangente às associações entre escalas e testes neuropsicológicos, observou-se correlação positiva entre a pontuação na ASRSa e na CGI ($p=0,043$, $\rho=0,385$), indicando que sintomas mais severos de TDAH, reportados pelo próprio paciente, estão relacionados à pior impressão clínica avaliada pelo clínico psiquiatra. Na mesma linha, a correlação inversa observada entre a CGI e a AFG ($p=0,029$, $\rho=-0,429$) confirma que uma impressão clínica pior por parte do clínico está associada a piores níveis de funcionamento global. Por fim, observou-se correlação positiva entre melhores níveis de funcionamento global e a pontuação na FAB, uma medida de funções executivas gerais ($p=0,048$, $\rho=0,378$), sugerindo que pacientes mais “preservados” em funções executivas tendem a realizar melhor atividades no dia-a-dia e minimizar o impacto do TDAH no funcionamento geral.

Tabela 22 Resultados significativos da análise de correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade e área total, entre pacientes com TDAH e QI mediano.

| TDAH - QI mediano | | | | |
|----------------------------|------------------|-------------------------|--------|-------|
| | Região Cerebral | Medida Neuropsicológica | P | P |
| Área (mm ²) | Fusiforme esq. | Categ. Completas - WCST | 0,457 | 0,025 |
| | Pós-Central dir. | HAMD | -0,424 | 0,035 |
| Escala | ASRSa | CGI | 0,385 | 0,043 |
| | AGF | FAB - pontuação total | 0,378 | 0,048 |
| | | CGI | -0,429 | 0,029 |

5. DISCUSSÃO

5.1. Aspectos Gerais

Até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar aspectos neuropsicológicos, neuroestruturais e genéticos em pacientes adultos com TDAH nunca tratados para o transtorno, divididos por nível de QI. Usando uma abordagem conservadora, o presente estudo ainda limitou a presença de comorbidades psiquiátricas, resultando em uma amostra de pacientes com TDAH mais homogênea.

Os pacientes com TDAH e QI mais elevado, nunca medicados para o transtorno, apresentaram desempenho inferior em tarefas envolvendo controle motor/flexibilidade cognitiva (séries motoras - FAB) e controle inibitório (erros por comissão no CPT), em comparação com o grupo controle. Já os pacientes com QI mediano apresentaram déficits generalizados, em todas as habilidades cognitivas avaliadas.

Em relação às características neuroestruturais, foram observadas alterações significativas de aumento da espessura cortical do banks do temporal superior direito e da área do polo temporal direito, entre pacientes com QI elevado. Pacientes com QI mediano apresentaram estas mesmas alterações, somadas a diminuição na área do entorrinal esquerdo, do fusiforme esquerdo, da ínsula esquerda, do pós-central direito e da espessura cortical do temporal transversal esquerdo, além de aumento na espessura cortical do giro parahipocampal direito.

Apenas entre pacientes com QI elevado, observou-se correlações entre alterações mais severas na espessura cortical do banks temporal superior direito e desempenho inferior em tarefa de atenção sustentada, e entre anormalidades corticais no polo temporal direito com pior sintomatologia do TDAH e severidade de prejuízos clínicos. Identificou-se, também, correlação direta entre maiores alterações no parahipocampo e prejuízo maior no desempenho em testes de flexibilidade cognitiva, fluência verbal e atenção sustentada entre pacientes com QI elevado. Por fim, foram encontrados indícios de associação entre o genótipo homocigoto para Val do gene COMT e maiores prejuízos em flexibilidade cognitiva (TMT B e FAB – instruções conflitantes) e fluência verbal (FAB – fluência verbal) em pacientes com TDAH e alto QI.

Observou-se correlações entre algumas das alterações neuroestruturais e maior severidade do transtorno, ou empobrecimento das capacidades cognitivas, que diferiram de acordo com o nível de QI, mas não com o genótipo para COMT e DAT1 dos pacientes. Verificamos associação entre maiores alterações na área da região pós-central direita e pior impressão clínica global (CGI) no grupo de pacientes com QI elevado, indicando que alterações

na estrutura podem ser responsáveis por maiores prejuízos clínicos nesse subgrupo de pacientes com TDAH.

A avaliação clínica global variou de acordo com a área das regiões do polo temporal e pós-central e com o planejamento motor em pacientes com TDAH e QI elevado. Finalmente, observamos associação entre pior funcionamento global e maiores prejuízos em funções executivas em associação com alterações mais acentuadas no pós-central em pacientes com QI elevado.

Os achados aqui apresentados estão em consonância com o estudo de Zeeuw *et al.* (2012), que encontrou diminuição de substância cinzenta mais sutil e bem distribuída na estrutura cerebral de crianças com TDAH e QI acima da média ao longo do neurodesenvolvimento, quando comparadas a crianças com TDAH e QI abaixo da média. Neste sentido, os autores relatam que crianças com TDAH e alto QI apresentaram trajetória de desenvolvimento da espessura cortical que não diferiu da do grupo controle, embora apresentasse certo atraso. Além disso, as diferenças no neurodesenvolvimento de pacientes com diferentes níveis de QI poderiam ser um dos fatores associados às alterações menos proeminentes em medidas neuroestruturais que observamos em pacientes com QI elevado no presente estudo. Isto porque, nos primeiros dois anos de vida, a média de espessura cortical já corresponde a 97%, e a expansão da área, a quase 70% dos valores na fase adulta (Lyall *et al.*, 2015), configurando, essas medidas, um ótimo reflexo de possíveis alterações no neurodesenvolvimento (Hodel *et al.*, 2015).

Outro interessante correlato entre neuroimagem e avaliação cognitiva verificado foi que, entre pacientes com TDAH (especialmente os do sexo masculino) e alto QI, quanto maior a alteração na área da região entorrinal esquerda, pior o desempenho em tarefa de controle inibitório (vai-não-vai FAB). Vale ressaltar que, ainda que a região entorrinal, alterada no grupo completo de pacientes, não tenha apresentado alterações entre os pacientes com QI elevado, isto não foi suficiente para que eles deixassem de apresentar déficits na tarefa de controle inibitório correlacionada. Ou seja, a diminuição da região, entre pacientes com QI elevado, está correlacionada a pior performance no subteste vai-não-vai da FAB, mas sua inalteração não está associada à normalização da performance na tarefa. Não encontramos registros anteriores de associação entre a região e a referida função cognitiva. Entretanto, associação entre diminuição de região temporal e performance prejudicada em tarefa envolvendo controle inibitório já foi observada anteriormente entre pacientes com TDAH, porém, apenas em estudo com crianças (Huebner *et al.*, 2008). Isto posto, é possível que, no estudo mencionado (Huebner

et al., 2008), a área da região entorrinal tenha tido papel importante na correlação observada, mas como os autores não analisaram as sub-regiões temporais individualmente e não dividiram os sujeitos pelo nível de QI, não há como se confirmar esta teoria. Entre os pacientes com todos os QIs, também observamos associação entre maiores alterações na região e pior funcionamento global geral, especialmente entre pacientes portadores do alelo Met, que apresentaram alterações maiores na região em relação aos demais genótipos para COMT. Porquanto não haja evidências anteriores de diminuição no entorrinal associado ao TDAH em adultos, há relatos de diminuição na espessura cortical da região em crianças (Liu *et al.*, 2017) e adolescentes com o transtorno (Francx *et al.*, 2016). *A estrutura é amplamente associada à memória, mas o papel da região entorrinal na cognição na população geral vai muito além e parece envolver atenção, memória operacional e controle inibitório (Coutureau et al., 2009), havendo indícios de que sua espessura cortical esteja relacionada à performance no WCST em indivíduos sem TDAH (Skranes et al., 2012).*

Apenas entre pacientes com QI elevado, observamos que quanto maior a espessura cortical do banks do temporal superior direito, pior o desempenho dos pacientes em tarefa de atenção sustentada. O banks do temporal direito é uma das duas únicas regiões – juntamente com a área do polo temporal direito – em que pacientes com QI elevado apresentaram alterações em relação ao grupo controle, sendo a única em que estas alterações foram mais profundas do que entre pacientes com QI mediano. Também é a única região, entre as estatisticamente significativas, que permanece diferente entre pacientes com TDAH em comparação com os controles quando controla-se a análise para QI. A atenção sustentada também foi significativamente inferior em pacientes com QI elevado em relação ao grupo controle. Esta associação, portanto, pode ser um indício de um importante substrato neural – desta pequena e frequentemente negligenciada região – subjacente aos déficits encontrados em pacientes com TDAH e QI elevado. Por fim, outra relação observada apenas entre pacientes com QI elevado foi a da espessura cortical do parahipocampo direito, estrutura relacionada a diversas funções cognitivas (Aminoff *et al.*, 2013), com o desempenho em tarefas de atenção dividida, flexibilidade cognitiva, fluência verbal e atenção sustentada. Em nosso estudo, pacientes com TDAH, em geral, apresentaram alterações na região e nas quatro funções cognitivas mencionadas. No entanto, pacientes com QI elevado não diferiram do grupo controle em relação a tais medidas. Diante disso, pode-se concluir que é possível que, através de mediação do QI, a preservação do parahipocampo possa ter papel protetor e esteja associada a performance menos prejudicada nessas medidas cognitivas, em pacientes com TDAH em geral.

Em relação às escalas de avaliação psiquiátrica, foram encontradas também associações diretas entre sintomas de depressão, pior funcionamento global e anormalidade estrutural na área do giro pós-central entre pacientes com TDAH e QI mediano. Estes resultados encontram embasamento em estudo anterior de mega análise, em que os autores relatam diminuição de área no pós-central entre pacientes com transtorno depressivo maior (Schmaal *et al.*, 2017). Ao adicionar à correlação entre sintomas depressivos e alterações no giro pós-central, a associação com pior funcionamento global, nosso estudo explicita os resultados destas alterações na vida real dos pacientes. Ainda que ambos os grupos de pacientes com TDAH (QI elevado e QI mediano) tenham apresentado pontuação média abaixo do que caracterizaria um quadro depressivo, os pacientes com QI mediano pontuaram significativamente mais do que os pacientes com QI elevado, indicando maior tendência à apresentação de sintomas depressivos. Sabe-se que dificuldades cognitivas, problemas interpessoais e acadêmicas inerentes ao transtorno (Adler; Cohen, 2004; Barkley *et al.*, 1990; Biederman *et al.*, 2006; Fischer *et al.*, 2005) podem desencadear sintomas secundários de depressão (Biederman *et al.*, 1991; Biederman; Mick; Faraone, 1998). Portanto, o fato de os pacientes com QI elevado terem apresentado menos sintomas depressivos pode estar relacionado à melhor performance cognitiva – que minimiza a influência dos deficits e de suas consequências – alcançada através de mecanismos compensatórios e adaptativos ligados ao QI. Os padrões de correlação de pacientes com e sem QI elevado entre performance neuropsicológica e características neuroestruturais foram essencialmente diferentes. Isto pode significar que os grupos divergem em substrato neuroanatômico para funções cognitivas. Além do que, quando separamos os pacientes com QI superior a 110 do restante do grupo, formamos um subgrupo mais homogêneo, em que a diminuição da variabilidade pode ter propiciado o aparecimento de correlações mais claramente.

Em adição às estruturas que apresentaram correlações com características neuropsicológicas dos pacientes, também observamos redução de área no polo temporal (sem correlações) entre pacientes com QI mediano e elevado, independentemente do genótipo para DAT1 e COMT. A estrutura está associada a linguagem (Spitsyna *et al.*, 2006), sendo que o polo temporal tem papel importante em comportamentos emocionais e sociais (Tillfors *et al.*, 2001), memória (Muñoz-López *et al.*, 2015) e processamento semântico (Ralph *et al.*, 2017). Shaw *et al.* (2006), assim como Fernández-Jaén *et al.* (2014), observaram diminuição da espessura cortical da porção direita do polo temporal em crianças e, mais enfaticamente, em adolescentes com TDAH, nunca tratados para o transtorno. Em seu artigo, Fernández-Jaén *et*

al. (2014) sugerem que futuros estudos investiguem se as alterações na região persistem na vida adulta. Com base em nossos resultados, há indícios de que a alteração não apenas persista na vida adulta, como também que seja independente de QI, sendo uma das poucas alterações apresentadas em nosso grupo de pacientes com QI elevado. Isto posto, é possível que esta seja uma estrutura-chave para a compreensão do transtorno.

Uma possível explicação para o aumento do banks do superior temporal direito nos pacientes com TDAH da presente amostra reside no fato de tal alteração foi significativamente mais pronunciada entre os portadores do alelo Met. Portanto, é possível que o aumento da espessura cortical na região esteja associado a uma possível base genética. Em adultos saudáveis, há indícios de que portadores do genótipo homozigoto para o alelo Met do gene COMT possuam aumento de espessura cortical no sulco temporal superior direito – área em que fica o banks do temporal superior – em relação aos portadores do alelo Val (Cerasa *et al.*, 2010). Tais achados também foram observados anteriormente em crianças saudáveis (Shaw *et al.*, 2009). Não encontramos estudos com adultos com TDAH e associação entre o genótipo para COMT e medidas estruturais do cérebro, mas em crianças com o transtorno, foram encontradas associações entre o alelo Met e alterações na espessura cortical da região frontal (Jung *et al.*, 2018). Uma explicação alternativa para os resultados está num possível aumento por mecanismos compensatórios. O banks do superior temporal é uma região associada às vias visuais e que está ligada à decodificação de movimento, faces e outros objetos relevantes (Tsao; Livingstone, 2008), e também à integração de estímulos visuais e auditivos (Mesulam, 1998; Poremba *et al.*, 2003). Há indícios de que adultos com TDAH tendem a utilizar mais estratégias visuais – em detrimento das verbais – em tarefas neurocognitivas, o que foi identificado por maiores ativações visuais em relação aos sujeitos sem o transtorno em exames de fMRI (Fassbender; Schweitzer, 2006; Schweitzer *et al.*, 2000). Os autores dos estudos acreditam que isso seja o reflexo de um mecanismo compensatório dos pacientes, uma vez que o transtorno está relacionado a prejuízos fonológicos. Diante dessas evidências, é possível que mecanismos compensatórios tenham tido impacto nas características neuroestruturais de aumento da região integrativa de estímulos visuais, o banks do superior temporal, nos pacientes com TDAH e QI mais elevado. Isto indicaria mecanismos compensatórios mais proeminentes em relação aos pacientes com QI mediano. Nossos resultados não permitem inferir se este hipotético mecanismo compensatório seria ou não bem sucedido, uma vez que, apesar de incidir entre os pacientes com QI elevado, que possuem melhores resultados na avaliação neurocognitiva, observou-se correlação entre o aumento da espessura cortical do banks do superior temporal e

pior performance em atenção sustentada (perda de set – WCST) e velocidade de processamento (TMT – A). No entanto, apesar da aparente contradição, deve-se considerar que: 1) pacientes com QI elevado não apresentaram diferenças em relação aos controles em tais medidas, portanto, elas não estão prejudicadas nesses indivíduos; 2) os possíveis mecanismos compensatórios que podem ter levado ao aumento da espessura cortical na região podem ser positivos para alguns fins e negativos para outros.

Em suma, nossos achados adicionam à literatura a ideia de que possam existir relações mais consistentes entre fatores neuropsicológicos, neuroestruturais e genéticos (para os genes COMT e DAT1), moderados pelo QI, entre os pacientes com TDAH. Pacientes com QI mais elevado, portanto, representariam um endofenótipo distinto do transtorno, indicando a importância da medida no diagnóstico e planejamento de tratamento, de acordo com suas particularidades.

5.2. Características neuropsicológicas, neuroestruturais e genéticas dos pacientes com TDAH sem diferenciação por níveis de inteligência

Pacientes com TDAH apresentaram performance inferior à do grupo controle em todas as funções cognitivas avaliadas (especificamente nos testes: Stroop 2 e 3; TMT B; FAB – semelhanças, séries motoras, vai-não-vai e score total; número de categorias completas, de erros perseverativos e de perda de set no WCST; e número de erros por omissão e comissão no CPT), independentemente do genótipo para COMT, mas com performance mais profundamente prejudicada entre os portadores do genótipo homozigoto para 10R (DAT1). Além disso, apresentaram alterações na espessura cortical, mais proeminentes em regiões temporais (temporal transverso esquerdo, parahipocampo esquerdo e banks do temporal superior direito) e na área de regiões temporais (entorrinal e fusiforme), parietal (pós-central direito) e límbica (ínsula esquerda), mas não em medidas de volume; sendo que as alterações nas regiões da ínsula e do fusiforme foram maiores entre pacientes portadores dos alelos 9R para o gene DAT1, e Met, para COMT. Estes últimos apresentaram, ainda, maiores alterações na área do entorrinal e na espessura cortical do banks do temporal superior.

Considerando-se o grupo de pacientes com TDAH completo, independentemente de nível de QI, foram verificadas algumas associações que não estiveram presentes nos subgrupos divididos pelo QI.

Em nosso estudo, entre os pacientes com TDAH do sexo masculino, quanto maior a diminuição na área do fusiforme esquerdo, pior a performance em tarefa de flexibilidade cognitiva (item “categorias completas” do WCST); especialmente entre pacientes portadores do alelo 9R para DAT1, que apresentaram alterações ainda mais proeminentes na região. Pacientes com TDAH costumam apresentar escores deficitários neste subitem, havendo indícios de que baixa performance no subteste esteja diretamente associada ao TDAH em adultos, independentemente da presença de comorbidades psiquiátricas (Bayraktar *et al.*, 2019). O fusiforme, por sua vez, estrutura relacionada ao processamento de palavras, processamento de informações visuais e identificação de objetos, memória, percepção e integração multisensorial (Cao *et al.*, 2006; Desroches *et al.*, 2010), já foi associado a hipoativação, associada a baixa inibição em memória emocional, entre adultos com TDAH (Depue *et al.*, 2010). Além disso, há achados que apontam diminuição de sua espessura cortical em crianças com o transtorno (Liu *et al.*, 2017). Ainda que a tarefa cognitiva e a região apresentem relações com o transtorno, em nosso estudo, pacientes com QI elevado não apenas não apresentaram tal correlação, como também não apresentaram alterações na região, nem na medida cognitiva, o que indica que o QI elevado pode ser um fator protetor para tais alterações.

Observamos que, entre os pacientes com TDAH, quanto maior a escolaridade, maior a espessura cortical do temporal transversal. Uma vez que escolaridade baixa é fator conhecidamente associado ao TDAH em adultos (Das *et al.*, 2012; Ebejer *et al.*, 2012; Faraone; Biederman, 2005), a correlação com a região apontada poderia indicar sua ação protetora nesta alteração. No entanto, posto que correlação não infere causalidade, é importante que se considere a possibilidade de relação causal oposta: que crianças com TDAH e menor alteração na região temporal transversal foram menos propensas à evasão escolar e viraram adultos com maior escolaridade. Além disso, também se verificou associação entre a espessura cortical nessa mesma região (temporal transversal) e melhor performance no Stroop 2, uma medida de velocidade de processamento. Não há relatos progressos desta correlação em pacientes com TDAH; entretanto, associação semelhante (entre o temporal transversal e a performance no Stroop 2) foi observada entre pacientes com esquizofrenia (Hartberg *et al.*, 2011), o que sugere que ela pode ocorrer em mais de um transtorno psiquiátrico e deve ser analisada com mais minúcia em estudos posteriores. Ainda sobre o temporal transversal, em consonância com o presente estudo, Serrallach *et al.*, (2016) observaram diminuição na região em crianças com TDAH, não havendo evidências deste mesmo achado em adultos. Diferenças no tamanho e anatomia do temporal transversal estão associadas a habilidades em línguas (Golestani *et al.*,

2007; Golestani et al., 2011; Wong et al., 2008, Sutherland et al., 2012), música (Turker et al., 2017) e transtornos de leitura, como a dislexia (Leonard et al., 1993; Altarelli et al., 2014; Serrallach et al., 2016). O volume do temporal transversal esquerdo, especificamente, está relacionado ao processamento temporal de sons. Há décadas, estudos apontam uma associação entre o TDAH e o Distúrbio do Processamento Auditivo Central (DPAC) (Gascon et al., 1986; Keith; Engineer, 1991; Cook et al., 1993; Gomez; Condon, 1999; Ghanizadeh, 2009), caracterizado por dificuldades no reconhecimento e interpretação de padrões acústicos e diretamente relacionado ao córtex auditivo, do qual o temporal transversal é parte. Portanto, nossos resultados de diminuição da espessura cortical nesta região do córtex auditivo podem estar diretamente associados a déficits comuns nos pacientes com TDAH, como o DPAC e a dificuldade em acompanhar ritmos, em geral (Slater; Tate, 2018). Porém, como nossa bateria de avaliação neuropsicológica não envolveu testes que verificassem a habilidade, não pudemos analisar possível correlação em nossa amostra.

Nossos resultados indicam, ainda, que, entre os pacientes com TDAH deste estudo, quanto menor a área da ínsula, maiores os sintomas de depressão. A correlação foi mais proeminentemente entre portadores do alelo Met para o gene COMT, que apresentaram maiores alterações na ínsula, em comparação com os demais genótipos. De fato, a ínsula parece ter papel importante na regulação emocional e de sintomas depressivos. Neste sentido, estudo de neuroimagem funcional indicou que sentimento de tristeza persistente está associado ao aumento de atividade na região em população com depressão (Mayberg *et al.*, 1999). Além disso, maior volume da ínsula, em adultos saudáveis, foi associado a maior controle e regulação emocional (Giuliani *et al.*, 2011). Como o TDAH é caracterizado por desregulação emocional (Hirsch *et al.*, 2018), nossos achados de alterações insulares relacionadas a pontuação mais elevada em escala de depressão reiteram e, ainda, adicionam informações à literatura pregressa. Complementarmente, Gehricke *et al.* (2017) encontraram alterações, com indícios de maturação incompleta, no giro pós-central direito e na ínsula esquerda de adultos com TDAH. Nossos resultados de área diminuída nessas estruturas corroboram essa hipótese de maturação incompleta e endossam achados anteriores de reduções volumétricas em estruturas parietais e límbicas em crianças e adolescentes com TDAH (Castellanos *et al.*, 2002; Carmona *et al.*, 2005). Ademais, há relatos de diminuição de substância cinzenta (Lopez-Larson *et al.*, 2012) e de espessura cortical (Francx et al., 2016) na ínsula, além de ativação alterada na região durante atividades de controle inibitório (Rubia *et al.*, 2011), entre pacientes com TDAH.

Em relação à região parahipocampal, uma das protagonistas deste estudo, verificou-se associação entre maiores alterações em sua espessura cortical (aumento) e menores pontuações na Avaliação Global do Funcionamento (AGF) – índice de bom funcionamento global –, o que indica que, em nossa amostra, o aumento nesta medida pode estar relacionado a maior comprometimento funcional e severidade do transtorno. Entre portadores do alelo 9R para DAT1, também observamos associação entre maiores alterações na região e mais sintomas de depressão medidos pela HAMD. O córtex parahipocampal parece envolver diversas funções cognitivas (como memória episódica e processamento viso-espacial), (Aminoff et al., 2013), mas também atua no processamento de estímulos emocionais e modulação de respostas a eles (Smith et al., 2004; Gosselin et al., 2006), que são importantes bases de análise da AGF e, especialmente, da HAMD. Deste modo, o aumento na espessura cortical encontrada na região pode fornecer lastro teórico acerca dos comuns sintomas de desregulação emocional em adultos com o transtorno (Corbisiero et al., 2017; Rüfenacht et al., 2019; Beheshti et al., 2020). Em consonância com nossos achados, Gehricke et al. (2017), em estudo de DTI (*diffusion tensor imaging*) com adultos com TDAH, também observaram sinais de alteração na região parahipocampal, o que atribuíram a possível sinal de maturação incompleta da estrutura. Porém, a metodologia adotada difere da nossa (DTI x RM), não havendo, na literatura prévia, resultados similares ao nosso. Também chama atenção o fato de que, embora a maior parte dos estudos utilizando neuroimagem estrutural em pacientes com TDAH indique a diminuição de tamanho das estruturas (tanto em volume quanto em medidas de área espessura cortical), em nosso estudo, não apenas o parahipocampo, mas também o banks do temporal superior direito (acima mencionado como uma das regiões alteradas entre os pacientes com QI mediano e também entre os pacientes com QI elevado) estão aumentados em espessura cortical em relação aos controles. Os achados de aumento em regiões cerebrais, como os apresentados neste estudo, de fato são mais escassos, havendo, porém, alguns relatos (Almeida Montes et al., 2012; Seidman et al., 2011). Inclusive, em estudo recente, Soros et al. (2017) observaram não apenas o aumento de área no giro e no sulco occipital médio em homens adultos com TDAH, como também constataram que este aumento estaria associado a sintomas mais graves de desatenção. Há duas hipóteses que explicariam o aumento de espessura cortical em pacientes com TDAH, como pudemos observar, no presente estudo, na média da espessura cortical da região parahipocampal e do banks do temporal superior direito. A primeira, já mencionada anteriormente, relaciona tais alterações ao uso de mecanismos fisiológicos compensatórios (Almeida Montes et al., 2012), geradores de um excedente de ramificações dendríticas e no número de conexões sinápticas em regiões mais ativas. Os mecanismos compensatórios são observados mais

diretamente em pacientes com déficits/perdas sensoriais (Cho et al., 2009), em que exames de neuroimagem apontam aumento de regiões cerebrais relacionadas a outros sentidos. Endossam tal teoria estudos que, por meio de neuroimagem funcional, verificaram ativação de áreas não típicas para determinadas tarefas em pacientes com TDAH (Rubia et al., 2007). Além disso, a presença de recrutamento compensatório de regiões temporais (e especificamente da região temporal superior) em pacientes com TDAH foi observada em outros estudos. Tamm et al. (2004) reportam sinais de hiperativação nos giros temporais superior e médio em adolescentes com TDAH durante tarefa de avaliação de funções executivas (go-no-go task). Já a segunda teoria atribui o aumento de espessura cortical relacionado a transtornos do neurodesenvolvimento a falhas em processos de apoptose e de podas sinápticas no desenvolvimento, ambos associados a déficits atencionais (Lo et al., 2015; Valbonesi et al., 2015) e a alterações cognitivas em geral (Blakemore; Choudhury, 2006). A desregulação nas taxas de apoptose pode gerar hiper estimulação de determinadas redes neurais e alterações no processamento de informações (Lo et al., 2015). Há indícios de que o processo de poda é menos eficiente em indivíduos com TDAH (Duerden et al., 2012), o que pode ser um sintoma ou uma das causas de diversos déficits associados ao transtorno. De todo modo, qualquer que seja a explicação para a verificação de aumento na espessura cortical em determinadas regiões entre pacientes com TDAH, ambas indicam padrões diferentes da normalidade que, em nosso estudo, também se aplicam a pacientes com QI elevado. Portanto, nosso estudo fornece indícios para sustentação da teoria de que pacientes com alto QI, ainda que difiram daqueles com QI mediano em algumas medidas neuroestruturais e neuropsicológicas, também apresentam padrões de alteração característicos do transtorno como um todo.

Em linha com nossos resultados, outros estudos também deixaram de observar alterações volumétricas em adultos com TDAH (Nakao et al., 2011; Hoogman et al., 2019). No entanto, Ahrendts (2011) e Noordermeer et al. (2017) e a meta-análise de Frodl e Skokauskas, (2012), entre outros, verificaram redução volumétrica no cérebro de pacientes com o transtorno. Porém, os participantes dos estudos de Ahrendts et al. (2011) e de Noordermeer et al. (2017) já haviam sido tratados para TDAH, o que pode alterar os resultados; e, tal qual a meta-análise de Frodl e Skokauskas, (2012), Ahrendts et al. (2011) avaliaram o volume utilizando VBM, metodologia diferente da que empregamos. É possível que, enquanto métrica combinada de fenótipos independentes, o volume não apresente especificidade suficiente e não seja a medida ideal para detectar alterações menos proeminentes, tendo sido possível observá-las com a decomposição nas medidas de espessura cortical e área. Esses fenótipos estruturais seguem trajetórias independentes ao longo da vida (O’Leary et al. 2007; Hogstrom et al. 2013; Fjell et

al. 2015), com padrões genéticos e de neurodesenvolvimento diferentes (Panizzon et al., 2009; Blokland et al., 2012; Budday; Steinmann; Kuhl, 2015), e estão associados de forma distinta a funções cognitivas e transtornos (Noble et al. 2015; Schnack et al. 2015; Lee et al. 2016; Vuoksima et al. 2016). Além do mais, há que se considerar os indícios de que espessura cortical e área estejam inversamente correlacionadas em adultos saudáveis (Hogstrom et al., 2013) e parecem ter efeitos sobrepostos no volume durante a vida adulta (Storsve et al., 2014), o que tornaria suas alterações menos perceptíveis.

Nossos achados de alterações em espessura cortical e área entre os pacientes foram mais predominantes em regiões temporais, que apesar de menos reportadas do que em regiões frontais, já foram observadas em pacientes com TDAH (Cortese et al., 2012; Castellanos; Proal, 2012; Fernández-Jaén et al., 2014; Wolfers et al., 2017). Diversos estudos com TDAH investigaram o lobo temporal inteiro, sem pormenoriza-lo em suas regiões. Talvez por isso nossos resultados de diminuição em determinadas regiões do lobo temporal e aumento em outras (banks do temporal superior e parahipocampal) sejam pouco retratadas na literatura. Ainda assim, encontramos resultados parecidos com os nossos em crianças com TDAH. Sowell et al. (2004) observaram, concomitantemente, diminuição de substância cinzenta em diversas regiões do lobo temporal e aumento de região mais posterior em crianças com TDAH. Além disso, estudos de neuroimagem funcional indicam ativação alterada de diversas regiões do lobo temporal, durante a execução de tarefas de avaliação cognitiva, em pacientes com TDAH de diversas idades (Kobel et al., 2010; Rubia et al., 2007; Smith et al., 2006).

Em geral, os achados em estudos de neuroimagem estrutural com adultos com TDAH são bastante heterogêneos. Primeiramente devido ao tamanho e caracterizações das amostras, que podem incluir ou não comorbidades e pacientes medicados ou com histórico de uso de medicação, mas também em razão da diversidade de metodologias empregadas, nos estudos. O mesmo vale para a avaliação neuropsicológica, em que são utilizadas baterias diversas, de forma a dificultar as comparações entre estudos, além da questão dos pequenos tamanhos de amostra. Ainda assim, no que tange especificamente o desempenho em tarefas neurocognitivas, nossos resultados encontram forte embasamento em estudos anteriores, que também relatam déficits em adultos com TDAH em tarefas envolvendo atenção (Barkley, 2006; Kessler et al., 2005; Engelhardt; Nobes; Pischedda, 2019), controle inibitório (Boonstra et al., 2010) e funções executivas (Nigg et al., 2005), que são menos aparentes em pacientes com QI elevado (Antshel et al., 2009; Katusic et al., 2011; Milioni et al., 2017).

É possível que as correlações aqui relatadas, que não foram replicadas quando dividimos os pacientes de acordo com nível de QI ou do genótipo para COMT e DAT1, sejam um reflexo

do aumento do poder estatístico causado pela ampliação do tamanho da amostra. É importante considerar que, quando buscamos amostras mais homogêneas, necessariamente diminuimos seu tamanho e, em regra, seu poder estatístico. Por outro lado, essas “subamostras” são mais específicas e permitem um olhar mais aprofundado em estudos com transtornos psiquiátricos de alta complexidade (Sanchez-Roige; Palmer, 2020). Talvez por esse motivo, o estudo de mega-análise do ENIGMA (Hoogman et al., 2019) não tenha encontrado diferenças neuroestruturais em adultos com TDAH. A amostra avaliada, ainda que grande, era bastante heterogênea, sem critérios de divisão por QI ou genótipos para genes associados ao TDAH, o que pode ter impedido o aparecimento de características de grupos menores de pacientes em meio à amostra completa.

Exames entre familiares indicam que irmãos de pacientes com TDAH podem apresentar níveis intermediários – entre pacientes com TDAH e indivíduos controles – de alterações neuroestruturais (Bralten et al., 2016), indicando que tais traços são potenciais endofenótipos para o transtorno (Greven et al., 2015; van Rooij et al., 2015). no entanto, a procura por endofenótipos no TDAH tem se mostrado pouco exitosa. Isso se deve ao fato de que a apresentação do TDAH é muito heterogênea, e, possivelmente, os endofenótipos encontrados não sejam facilmente replicáveis porque as amostras diferem altamente. Neste sentido, estudos com análise de cluster entre pacientes com TDAH, agrupados por características neurofisiológicas e neurocognitivas, fornecem cada vez mais evidências de que existem múltiplos biotipos de TDAH (Barth *et al.*, 2018). Zeeuw *et al.* (2012) verificaram padrões distintos de alterações neuroestruturais em crianças com TDAH divididas de acordo com o QI, indicando que o transtorno seja formado por não apenas um, mas diversos fenótipos neuroestruturais, e que a combinação do transtorno com alto QI seja caracterizada por alterações neuroestruturais reduzidas Zeeuw *et al.* (2012). Von Rhein *et al.* (2015) vão além e sugerem que o TDAH seja a combinação de diversos subtipos, com etiologias diferentes, mas com apresentação sobreposta de sintomas. Nossos resultados não apenas reforçam tais hipóteses como também indicam que o padrão se mantenha na idade adulta, em indivíduos que não tiveram características neuroestruturais alteradas pelo uso de medicamentos. Em nosso estudo, observamos algumas peculiaridades dos pacientes com TDAH e QI mais elevado, que não são apresentadas pelos pacientes com QI mediano, além de padrões distintos dentro de um mesmo genótipo para COMT e DAT1. Desta forma, nossos achados parecem indicar que divisões mais homogêneas de amostras de pacientes com TDAH podem trazer à superfície endofenótipos distintos, não aplicáveis ao transtorno como um todo.

5.3. Considerações acerca do papel dos genótipos para COMT e DAT1

Nossos resultados indicam que os genótipos para os genes reguladores de dopamina – COMT e DAT – podem ter algum papel nos padrões cognitivos e neuroestruturais dos pacientes com TDAH, com impactos diferentes para QI mediano e QI elevado. Pacientes com TDAH e QI elevado, portadores do alelo Met do COMT, apresentaram funcionamento mais preservado em fluência verbal (FAB – fluência verbal), controle inibitório (instruções conflitantes) e flexibilidade cognitiva (TMT B). Não foram encontradas diferenças significativas relacionadas ao genótipo para DAT.

Pacientes com TDAH e QI mediano, portadores do genótipo 9/9, apresentaram desempenho prejudicado em tarefa de atenção sustentada (erros por comissão – CPT), e os portadores do alelo 9R (9/9 + 9/10), apresentaram alterações mais acentuadas de área na ínsula e no fusiforme. Em relação aos testes neurocognitivos, não foram encontradas diferenças significativas relacionadas ao genótipo para COMT, mas portadores do genótipo Val/Val apresentaram alterações atenuadas de espessura cortical no banks do temporal superior e na área do entorrinal e da ínsula, em relação aos portadores do alelo Met.

Pacientes portadores dos diferentes genótipos para COMT e DAT1 não diferiram em resultados nas escalas para depressão (HAMD), qualidade de vida (QV), sintomas de TDAH (ASRSa e b), severidade do quadro (CGI) e funcionamento global (AGF), independentemente do QI.

Quando analisamos todos os pacientes com TDAH, independentemente do nível de QI, observamos que a presença do alelo 9R para conferiu vantagem aos pacientes em tarefa de controle inibitório (Stroop 3). Quando incluímos em um mesmo grupo os portadores do alelo 9R, também verificamos desempenho superior em tarefa de flexibilidade cognitiva (TMT B) em comparação com os portadores do genótipo homocigoto para 10R. Uma vez que pacientes com TDAH apresentaram desempenho significativamente inferior ao do grupo controle em ambos os testes relatados (Stroop 3 e TMT B), nossos resultados podem representar um indício de que o genótipo seja vantajoso em relação aos demais em tarefas de controle inibitório e de flexibilidade cognitiva, em pacientes com o transtorno. Contrariando nossos achados, Barkley *et al.*, (2006) relatam performance cognitiva superior associada ao genótipo 10/10 e Rommelse *et al.* (2008), em meta-análise, não encontraram associação alguma entre funções cognitivas e genótipo para DAT em crianças, adolescentes e adultos com TDAH. Dresler *et al.* (2010), em estudo que testou adultos com TDAH, indica performance inferior em tarefa de controle inibitório (CPT - mais erros de comissão) associada ao alelo 9R. Esse mesmo teste – CPT – foi utilizado no presente trabalho, mas não foram encontradas diferenças significativas.

Vale salientar que Dresler *et al.* (2010) avaliaram pacientes com histórico e em uso de medicação para o transtorno, o que pode afetar a performance neurocognitiva de forma a deturpar a expressão de características inerentes ao TDAH. Quando utilizamos a mesma metodologia que Dresler *et al.* (2010), unindo os genótipos 9/9 e 9/10 em um único grupo de portadores do alelo 9R, detectamos performance significativamente superior deste último em relação aos portadores do homozigoto 10/10 em tarefa de controle inibitório medida através do TMT B. Não encontramos demais diferenças entre os genótipos na avaliação neurocognitiva. Conforme sugere Rommelse *et al.* (2008), é possível que o gene atue sobre funções que não foram incluídas em sua meta-análise, tal qual na maior parte da literatura e também no presente estudo. Isto porque, por ter maior atuação no estriado do que no córtex pré-frontal, é de se esperar que seu papel seja mais determinante em funções relacionadas a essa região, como a aversão à espera, por exemplo, enquanto os resultados supracitados referem-se a funções executivas, controle inibitório e atenção. Com relação às alterações neuroestruturais, pacientes portadores do alelo 9R apresentaram área menor no pós-central direito, que foi significativamente maior em pacientes com TDAH em relação ao grupo controle no presente estudo. Portanto, a diminuição associada ao alelo 9R pode aproximá-los, nesta característica estrutural, de indivíduos sem o transtorno.

O genótipo Val/Val para o gene COMT foi associado a melhor desempenho em tarefa de atenção sustentada (perda de set – WCST) e a menores alterações na espessura cortical do banks do temporal superior. Por outro lado, os portadores do alelo Met tiveram melhor performance em atividade de fluência verbal (e fluência ideacional) (FAS letras A, F e score total). Até onde se sabe, apenas Biehl *et al.* (2015) analisaram o papel do genótipo para COMT em adultos com TDAH, chegando a resultados heterogêneos, tais quais os nossos, mas para funções cognitivas distintas. Enquanto em nosso estudo, pacientes portadores do alelo Met apresentaram melhor performance em tarefa de fluência verbal, no de Biehl *et al.* (2015), pacientes com este genótipo tiveram melhor desempenho em memória operacional (dígitos inverso). Por outro lado, observamos vantagem dos portadores do genótipo homozigoto para Val em atenção sustentadas e eles, em medida de memória verbal (dígitos direto). Portanto, em conjunto com os achados de Biehl *et al.* (2015), nossos resultados estão em consonância com a teoria da “*inverted U-shape relationship*”, que propõe que os níveis de dopamina no cérebro e as funções executivas possuem uma relação que segue um padrão de formato de “U” invertido. Ou seja, níveis excessivos, tal qual níveis escassos de dopamina estariam associados a piora no processamento cognitivo (Sawaguchi; Goldman-Rakic, 1994; Cools; D’Esposito, 2011), sendo

que diferentes funções cognitivas poderiam ocupar posições distintas no “U-invertido” a depender de sua natureza.

Entretanto, é possível notar inconsistências relacionadas aos resultados nos testes neurocognitivos na divisão por genótipos para COMT. Se por um lado, o alelo Met parece conferir vantagem aos pacientes com QI elevado, quando analisamos todos os indivíduos com TDAH em conjunto, verificamos melhor performance associada aos portadores do genótipo homocigoto para Val. A etiologia dessa discrepância pode estar relacionada a potencial mediação do QI na relação entre genótipo para COMT e performance cognitiva no TDAH. Neste caso, pacientes com diferentes níveis de QI responderiam de forma distinta ao alelo Met, que seria benéfico na presença de QI alto, mas não em pacientes com QI mediano. Outra possibilidade refere-se, novamente, à supra citada teoria da “*inverted U-shape relationship*”. Neste caso, controle inibitório e flexibilidade cognitiva necessitariam de maiores níveis de dopamina disponível na fenda sináptica – presentes em indivíduos portadores do alelo Met, enquanto a atenção sustentada dependeria de menores níveis deste neurotransmissor, sendo vantajoso o genótipo Val/Val. Por fim, vale lembrar que, diante do nosso pequeno tamanho de amostra – que conta com apenas seis indivíduos com TDAH portadores do genótipo homocigoto para Met – é possível que as inconsistências estejam relacionadas a erros estatísticos.

Assim como o TDAH, o funcionamento cognitivo e as medidas de espessura cortical, área e volume de regiões cerebrais também estão associados a múltiplos genes, e possivelmente, os fenótipos dependem da ação conjunta entre eles. Portanto, é provável que não apenas o COMT ou o DAT, mas mais proeminentemente suas respectivas interações entre si e com outros genes, tenha influência na performance cognitiva e medidas cerebrais (Dickinson; Elevag, 2009; Stelzel et al., 2009; Tan et al., 2007; Xu et al., 2007). Neste sentido, entre adultos saudáveis, Caldú et al. (2007) não encontraram efeitos dos genes COMT e DAT em exames de RM funcional, mas observaram efeito na ativação do giro frontal médio durante tarefa de funções executivas quando analisados em conjunto. Também observaram relação do genótipo Val/Val associado ao 10/10 e pior performance no CPT. Desta forma, nosso estudo poderia se beneficiar de uma comparação conjunta entre os genótipos para COMT e DAT. No entanto, optamos por não o fazer devido ao baixo tamanho amostral. Conforme explicado anteriormente, nossas amostras de portadores dos genótipos Met/Met para COMT e 9/9 para DAT possuem *n* menor que 10. Neste ponto, quaisquer resultados teriam grandes chances de sofrer vieses de erros estatísticos dos tipos I e/ou II, levando mais à opacidade do que a esclarecimentos científicos, tanto em relação aos pacientes com TDAH quanto aos indivíduos do grupo controle.

Adicionalmente, é possível que estas divergências se devam, ao menos em partes, a diferenças metodológicas que vão do uso de baterias variadas à idade dos participantes, uso de medicação, comorbidades e formas de análise dos resultados (se houve covariante, se foram corrigidos com testes de múltiplas comparações, entre outros). Adicionalmente, a heterogeneidade nos achados na literatura pregressa pode estar relacionada à baixa especificidade, uma vez que, em geral, analisaram a quantidade total de substância cinzenta (Ho *et al.*, 2005) – e não de estruturas específicas – e não diferenciaram a espessura cortical da área (Ho *et al.*, 2005), o que reduz a sensibilidade.

5.4. Pontos consistentes do estudo

Até o presente momento, pelo que se pode extrair da literatura científica, este é o primeiro estudo a investigar, simultaneamente, dados neuropsicológicos, genéticos e padrões de RM estrutural em uma amostra de pacientes adultos com TDAH sem comorbidades e jamais tratados para o transtorno, comparando-se entre subgrupos (por genótipo e classificação de QI) e com um grupo controle – todos advindos da mesma comunidade e examinados em um mesmo local.

Nossa amostra, que já é homogênea em termos de ausência de tratamento preliminar para o TDAH e de comorbidades para transtornos maiores, foi dividida em subgrupos que compartilham ainda mais características entre si (QI e genótipo para COMT e DAT1). Desta forma, conseguimos acessar aspectos inerentes a cada subgrupo, que não emergem nas análises que não fazem subdivisões.

A seleção de pacientes foi bastante criteriosa. Posto que a medicação para o transtorno tem efeitos no desenvolvimento e anatomia cerebral (Nakao *et al.*, 2011), este é um importante fator confusional e gerador de vieses, que conseguimos eliminar em nossa análise. Além disso, também foram excluídos pacientes com outros transtornos psiquiátricos maiores, já que a presença de comorbidades aumenta a variabilidade da amostra.

Além disso, a análise detalhada, dividindo os pacientes de acordo com nível de QI e genótipo para dois genes reguladores de dopamina, permitiu a identificação de características inerentes a esses subgrupos, que não são compartilhadas por todos os adultos com TDAH.

Por fim, devido ao tamanho de nossa amostra (relativamente pequena), a análise estatística foi repetida de diversas formas: através de testes não-paramétricos e paramétricos, com covariantes e sem covariantes. Deste modo, pudemos observar possíveis vieses e fundamentar melhor a escolha do formato escolhido.

5.5. Limitações do Estudo

O presente estudo deve ser interpretado à luz de certas limitações.

Primeiramente, a amostra de pacientes com TDAH incluiu apenas indivíduos diagnosticado para o transtorno em idade adulta. A trajetória de vida de pacientes diagnosticados tardiamente ainda é pouco compreendida. Não se sabe, por exemplo, se adultos nunca tratados para o TDAH tendem a desenvolver habilidades compensatórias para lidar com seus déficits ou se, por outro lado, a ausência de tratamento poderia maximizar os prejuízos causados pelo transtorno.

Em segundo lugar, a heterogeneidade entre e dentro de amostras de pacientes com TDAH é um desafio para os estudos, podendo ser a principal causa dos pequenos tamanhos de efeito geralmente encontrados em pesquisas com neuroimagem. Nosso estudo não foi exceção e pode ter sofrido com tais vieses. Apesar disso, procuramos diminuir ao máximo a heterogeneidade intra-amostral, selecionando pacientes nunca tratados para o transtorno e sem maiores comorbidades, podendo servir de base para novas investigações acerca da influência do QI e dos genes COMT e DAT sobre a performance cognitiva e medidas corticais de adultos com TDAH.

Em terceiro lugar, pacientes com TDAH e indivíduos do controle apresentaram diferença na variável QI. Sabe-se que indivíduos com TDAH apresentam QI, em média, 9 pontos abaixo da média geral da população (Frazier *et al.*, 2004). Ainda que possa representar uma limitação para determinados objetivos, em nosso estudo a diferença também pode ser interpretada como uma certa força na medida em que o grupo controle – com QI médio superior – possa ter servido de uma base de comparação até mais adequada principalmente em nossa meta de investigar mais a fundo os padrões de funcionamento cognitivo, alterações em neuroimagem e genética no subgrupo de pacientes com TDAH e QI mais elevado. De qualquer modo, é necessário que estudos futuros contem com amostras pareadas para QI, ou dividam o grupo controle entre QI elevado e QI médio, rumo a uma melhor compreensão do assunto.

Por fim, considera-se que para análises genéticas o tamanho de amostra é relativamente pequeno e nosso estudo analisou apenas dois genes, mas sabe-se que as variáveis dependentes analisadas (desempenho em avaliação neuropsicológica e medidas de volume, área e espessura cortical cerebrais) podem sofrer influência poligênica. Além disso, nossa amostra de pacientes com TDAH se distribuiu entre os genótipos para COMT e DAT de forma desigual: o número de pacientes com genótipo homozigoto para Met e 9R, respectivamente, é bastante reduzido em comparação com os demais genótipos. No entanto, vale considerar que, de acordo com a literatura, o alelo Val é mais comum dentre pessoas com o transtorno (Kereszturi *et al.*, 2008;

Ozturk *et al.*, 2016), razão pela qual não apenas a nossa, mas a maior parte das amostras de pacientes com TDAH costuma ser desigual. O mesmo vale para o alelo 9R do gene DAT (Stein *et al.*, 2005). Desta forma, uma análise mais completa e consistente requer amostras mais robustas. De qualquer modo, para minimizar os problemas do tamanho de amostra associado a potenciais erros estatísticos do tipo I e II, utilizou-se *post hoc* Bonferroni nas análises envolvendo mais de duas variáveis independentes. Apesar das medidas de cautela adotadas, nossos resultados com relação ao papel dos genes em cognição e estrutura cerebral dos pacientes com TDAH e diferentes níveis de inteligência devem ser interpretados com cautela.

5.6. Sugestões para Futuros Estudos

Pesquisas integrando dados de neuroimagem estrutural, avaliação neuropsicológica e genética – como os nossos – com exames de neuroimagem funcional são necessárias para se verificar se as alterações estruturais encontradas refletem problemas de ativação das regiões cerebrais, tal qual para que se compreenda se os aumentos em espessura cortical observados estão relacionados a mecanismos cerebrais compensatórios. Além disso, investigações longitudinais são importantes para que sejam traçadas as diferenças no processo de neurodesenvolvimento dos pacientes com TDAH separados por QI e por genótipo para genes reguladores de dopamina, que podem resultar em assimetrias encontradas entre os grupos com QIs diferentes em idade adulta. Por fim, estudos com maior tamanho de amostra, por meio de consórcios que integrem diferentes culturas, possibilitariam a divisão dos pacientes em subgrupos divididos por QI e genótipos, mantendo número maior de indivíduos em cada um deles, o que viabilizaria a replicação, com maior poder estatístico, do presente estudo.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo indica que pacientes com QI mais elevado apresentaram performance menos prejudicada na avaliação neuropsicológica – melhor do que a dos pacientes com QI mediano, mas pior do que a do grupo controle –, com déficits em tarefas envolvendo controle motor, controle inibitório e atenção sustentada, além de mais alterações entre portadores do genótipo Val/Val. As alterações neuroanatômicas dos pacientes com TDAH e QI elevado resumiram-se a diferenças na espessura cortical em duas regiões temporais (banks do temporal superior direito e polo temporal direito), independentemente do genótipo para DAT1 e COMT. Pacientes com TDAH e QI elevado apresentaram também menos sintomas de depressão e maior qualidade de vida, corroborando a hipótese de que o QI elevado pode ter propiciado estratégias compensatórias que ocultaram alguns dos déficits cognitivos, minimizando o impacto do transtorno. Os resultados também corroboram a hipótese de que pode haver uma caracterização mais “biológica” desse subgrupo de pacientes com fenótipo diferenciado

Pacientes com TDAH e QI mediano divergem daqueles com QI elevado em termos neurocognitivos e neuroestruturais. Por sua vez, pacientes com QI mediano apresentaram déficits cognitivos generalizados (com performance mais prejudicada entre os portadores do genótipo homozigoto para 10R – DAT1) e alterações neuroestruturais na espessura cortical em regiões temporais e na área de regiões temporais, parietal e límbica (com maiores alterações entre pacientes portadores dos alelos 9R para o gene DAT1, e Met, para COMT). Adicionalmente, encontramos associação entre algumas das alterações neuroestruturais e maior severidade do transtorno ou empobrecimento das capacidades cognitivas, que diferiram de acordo com o nível de QI dos pacientes (envolvendo região pós-central e entorrinal para pacientes com QI mediano, e banks temporal superior, parahipocampo, entorrinal e polo temporal, entre os pacientes com QI elevado), mas não com o genótipo para COMT e DAT1. Tais resultados fornecem indícios de que mecanismos compensatórios e de substrato neuroestrutural podem ter efeito mediador entre o QI e o desempenho em funções cognitivas em pacientes com TDAH, com possível papel diferenciado para os genótipos para DAT1 e COMT.

Nossos resultados indicam que os pacientes com QI elevado apresentam peculiaridades tanto na avaliação neuropsicológica quanto nos achados de neuroimagem estrutural. Esses dados corroboram a hipótese e que pacientes com TDAH e alto QI representem um grupo fenotípico diferenciado dentre os pacientes com TDAH, e que o QI mais elevado nestes pacientes pode exercer efeito moderador na performance neurocognitiva em pacientes com TDAH, através de mecanismos compensatórios para a minimização do impacto dos déficits no

dia-a-dia. Portanto, nossos resultados sugerem que o QI deva ser considerado um critério na busca de endofenótipos e marcadores biológicos no TDAH, sendo que pacientes com diferentes níveis de QI podem apresentar manifestações cognitivas e estruturalmente diferentes do transtorno. No entanto, estudos mais amplos, com maior tamanho de amostra, são necessários para confirmar nossos achados e ampliar a compreensão do fenômeno.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aarts E, van Holstein M, Hoogman M, Onnink M, Kan C, Franke B, et al. Reward modulation of cognitive function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study on the role of striatal dopamine. *Behav Pharmacol*. fevereiro de 2015;26(1-):227–40.
- Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW. Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychological Medicine*. janeiro de 2007;37(1):97–107.
- Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. junho de 2004;27(2):187–201.
- Ahrendts J, Rüsçh N, Wilke M, Philipsen A, Eickhoff SB, Glauche V, et al. Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *World J Biol Psychiatry*. junho de 2011;12(4):260–70.
- Almeida Montes LG, Prado Alcántara H, Martínez García RB, De La Torre LB, Avila Acosta D, Duarte MG. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. novembro de 2013;17(8):641–54.
- Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernández-Bouzas A, Avila D, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: A cross-sectional study. *Journal of psychiatric research*. 1º de dezembro de 2010;44:1214–23.
- Altarelli I, Leroy F, Monzalvo K, Fluss J, Billard C, Dehaene-Lambertz G, et al. Planum temporale asymmetry in developmental dyslexia: Revisiting an old question. *Hum Brain Mapp*. dezembro de 2014;35(12):5717–35.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). Washington, DC, APA 1994.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed (DSM-IV). Washington DC, APA 2013.
- Aminoff EM, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*. agosto de 2013;17(8):379–90.
- Antshel KM, Faraone SV, Maglione K, Doyle A, Fried R, Seidman L, et al. Is adult attention deficit hyperactivity disorder a valid diagnosis in the presence of high IQ? *Psychol Med*. agosto de 2009;39(8):1325–35.
- Asherson P, Akehurst R, Kooij JJS, Huss M, Beusterien K, Sasané R, et al. Under Diagnosis of Adult ADHD: Cultural Influences and Societal Burden. *J Atten Disord*. 1º de julho de 2012;16(5_suppl):20S-38S.
- Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, et al. Confirmation That a Specific Haplotype of the Dopamine Transporter Gene Is Associated With Combined-Type ADHD. *AJP*. abril de 2007;164(4):674–7.
- Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):237–57.
- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. julho de 1990;29(4):546–57.

- Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Julho de 2006*; 141B(5):487-498.
- Barnett JH, Scoriels L, Munafò MR. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*. 15 de julho de 2008;64(2):137–44.
- Barth B, Mayer-Carius K, Strehl U, Kelava A, Häußinger FB, Fallgatter AJ, et al. Identification of neurophysiological biotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;72(11):836–48.
- Bayraktar H, Özkorumak Karagüzel E, Tiryaki A. Executive functions in adult attention-deficit/hyperactivity disorder and the role of comorbid psychiatric disorders. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2019;20(1):84–92.
- Beheshti A, Chavanon ML, Christiansen H. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 12 de março de 2020;20(1):120.
- Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Gill M, Robertson IH. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia*. 2005;43(13):1847–57.
- Benton AL, Hamsher K. *Multilingual aphasia examination (2nd ed.)*. Iowa City, IA: AJA Associates. 1976.
- Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. setembro de 2011;21(9):2147–57.
- Bethlehem R a. I, Romero-Garcia R, Mak E, Bullmore ET, Baron-Cohen S. Structural Covariance Networks in Children with Autism or ADHD. *Cereb Cortex*. 1º de agosto de 2017;27(8):4267–76.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Tsuang MT. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. julho de 1991;48(7):633–42.
- Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*. abril de 2006;67(4):524–40.
- Biederman J, Makris N, Valera EM, Monuteaux MC, Goldstein JM, Buka S, et al. Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol Med*. julho de 2008;38(7):1045–56.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Depression in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children: “True” depression or demoralization? *Journal of Affective Disorders*. 1º de janeiro de 1998;47(1):113–22.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):816–8.

Biehl SC, Gschwendtner KM, Guhn A, Müller LD, Reichert S, Heupel J, et al. Does adult ADHD interact with COMT val (158) met genotype to influence working memory performance? *Atten Defic Hyperact Disord*. março de 2015;7(1):19–25.

Blakemore SJ, Choudhury S. Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *J Child Psychol Psychiatry*. abril de 2006;47(3–4):296–312.

Blokland GAM, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright MJ. Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: a meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Res Hum Genet*. junho de 2012;15(3):351–71.

Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. To act or not to act, that's the problem: primarily inhibition difficulties in adult ADHD. *Neuropsychology*. março de 2010;24(2):209–21.

Bralten J, Greven CU, Franke B, Mennes M, Zwiers MP, Rommelse NNJ, et al. Voxel-based morphometry analysis reveals frontal brain differences in participants with ADHD and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci*. junho de 2016;41(4):272–9.

Brans RGH, Kahn RS, Schnack HG, van Baal GCM, Posthuma D, van Haren NEM, et al. Brain plasticity and intellectual ability are influenced by shared genes. *J Neurosci*. 21 de abril de 2010;30(16):5519–24.

Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:257.

Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med*. 14 de setembro de 1998;158(16):1789–95.

Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*. 1º de junho de 2005;57(11):1273–84.

Cadenas M, Hartman C, Faraone S, Antshel K, Borges Á, Hoogeveen L, et al. Cognitive correlates of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with high intellectual ability. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 10 de fevereiro de 2020;12(1):6.

Caldú X, Vendrell P, Bartrés-Faz D, Clemente I, Bargalló N, Jurado MA, Serra-Grabulosa JM, Junqué C. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*. Julho de 2007; 37(4):1437–44.

Cao F, Bitan T, Chou TL, Burman DD, Booth JR. Deficient orthographic and phonological representations in children with dyslexia revealed by brain activation patterns. *J Child Psychol Psychiatry*. outubro de 2006;47(10):1041–50.

Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Kuja-Halkola R, Larsson H. Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: A large population-based twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. setembro de 2015;168(6):414–22.

Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Trèmols V, Soliva JC, Rovira M, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 2 de dezembro de 2005;389(2):88–93.

- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 9 de outubro de 2002;288(14):1740–8.
- Castellanos FX, Proal E. Large-Scale Brain Systems in ADHD: Beyond the Prefrontal-Striatal Model. *Trends Cogn Sci*. janeiro de 2012;16(1):17–26.
- Cerasa A, Cherubini A, Quattrone A, Gioia MC, Tarantino P, Annese G, et al. Met158 variant of the catechol-O-methyltransferase genotype is associated with thicker cortex in adult brain. *Neuroscience*. 19 de maio de 2010;167(3):809–14.
- Chang Z, Lichtenstein P, Asherson PJ, Larsson H. Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry*. março de 2013;70(3):311–8.
- Cheung CHM, Rijdsdijk F, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *Br J Psychiatry*. junho de 2016;208(6):548–55.
- Cheung CHM, Rijdsdijk F, McLoughlin G, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *J Psychiatr Res*. março de 2015;62:92–100.
- Cho KK, Khibnik L, Philpot BD, Bear MF. The ratio of NR2A/B NMDA receptor subunits determines the qualities of ocular dominance plasticity in visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. março de 2009; 31;106(13):5377-82.
- Choi YY, Shamosh NA, Cho SH, DeYoung CG, Lee MJ, Lee JM, et al. Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. *J Neurosci*. 8 de outubro de 2008;28(41):10323–9.
- Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med*. julho de 2014;44(9):1989–2001.
- Conners' KC, MHS Staff. Conner's Continuous Performance Test (CPT II). Technical Guide and Software Manual. 2006. Canada: MHS.
- Cook JR, Mausbach T, Burd L, Gascon GG, Slotnick HB, Patterson B, et al. A preliminary study of the relationship between central auditory processing disorder and attention deficit disorder. *J Psychiatry Neurosci*. maio de 1993;18(3):130–7.
- Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*. 15 de junho de 2011;69(12):e113-125.
- 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*. janeiro de 2017;73(1):99–112.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. outubro de 2012;169(10):1038–55.
- Coutureau E, Di Scala G. Entorhinal cortex and cognition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33(5):753–61.

- Cunha PJ, Nicastrì S, de Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* outubro de 2010;35(10):875–81.
- Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Easteal S. A Population-Based Study of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Associated Impairment in Middle-Aged Adults. *PLoS One.* 8 de fevereiro de 2012;7(2):e31500.
- de Zeeuw P, Schnack HG, van Belle J, Weusten J, van Dijk S, Langen M, et al. Differential brain development with low and high IQ in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One.* 2012;7(4):e35770.
- Depue BE, Burgess GC, Willcutt EG, Ruzic L, Banich MT. Inhibitory Control of Memory Retrieval and Motor Processing Associated with the Right Lateral Prefrontal Cortex: Evidence from Deficits in Individuals with ADHD. *Neuropsychologia.* novembro de 2010;48(13):3909–17.
- Desroches AS, Cone NE, Bolger DJ, Bitan T, Burman DD, Booth JR. Children with reading difficulties show differences in brain regions associated with orthographic processing during spoken language processing. *Brain Res.* 14 de outubro de 2010;1356:73–84.
- Dickinson D, Elvevåg B. Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience.* 24 de novembro de 2009;164(1):72–87.
- Dresler T, Ehlis AC, Heinzl S, Renner TJ, Reif A, Baehne CG, et al. Dopamine transporter (SLC6A3) genotype impacts neurophysiological correlates of cognitive response control in an adult sample of patients with ADHD. *Neuropsychopharmacology.* outubro de 2010;35(11):2193–202.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 12 de dezembro de 2000;55(11):1621–6.
- Duerden EG, Tannock R, Dockstader C. Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res.* 22 de março de 2012;1445:82–91.
- Dumontheil I, Roggeman C, Ziermans T, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, et al. Influence of the COMT Genotype on Working Memory and Brain Activity Changes During Development. *Biological Psychiatry.* 1º de agosto de 2011;70(3):222–9.
- Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev.* maio de 2009;33(5):674–89.
- Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, Gondro C, Henders AK, Lynskey M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PLoS One.* 2012;7(10):e47404.
- Ecker C, Ginestet C, Feng Y, Johnston P, Lombardo MV, Lai MC, et al. Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA Psychiatry.* janeiro de 2013;70(1):59–70.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 de junho de 2001;98(12):6917–22.

- Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 30 de junho de 2008;8:51.
- Engelhardt PE, Nobes G, Pischedda S. The Relationship between Adult Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Criminogenic Cognitions. *Brain Sci*. Junhp de 2019; 128(6);128;2:9.
- Epstein JN, Loren REA. Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. *Neuropsychiatry (London)*. 1º de outubro de 2013;3(5):455–8.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 6 de agosto de 2015;1:15020.
- Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*. novembro de 2005;9(2):384–91.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. fevereiro de 2006;36(2):159–65.
- Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the diagnosis of ADHD--promising directions. *Curr Psychiatry Rep*. 1º de novembro de 2014;16(11):497.
- Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. abril de 2019;24(4):562–75.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1º de junho de 2005;57(11):1313–23.
- Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. agosto de 2014;19(8):880–9.
- Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*. agosto de 2006;26(4):445–65.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. maio de 2007;190:402–9.
- Fernández-Jaén A, López-Martín S, Albert J, Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Perrone AL, Tapia DQ, et al. Cortical thinning of temporal pole and orbitofrontal cortex in medication-naïve children and adolescents with ADHD. *Psychiatry Res*. 30 de outubro de 2014;224(1):8–13.
- Feroz FS, Leicht G, Rauh J, Mulert C. The Time Course of Dorsal and Rostral-Ventral Anterior Cingulate Cortex Activity in the Emotional Stroop Experiment Reveals Valence and Arousal Aberrant Modulation in Patients with Schizophrenia. *Brain Topogr*. janeiro de 2019;32(1):161–77.

- Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol.* outubro de 2002;30(5):463–75.
- Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Dev Neuropsychol.* 2005;27(1):107–33.
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 2002;33(3):341-55.
- Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S69-84. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage.* 1999;9(2):195-207.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp.* 1999;8(4):272-84.
- Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2004;14(1):11-22.
- Fjell AM, Grydeland H, Krogsrud SK, Amlien I, Rohani DA, Ferschmann L, et al. Development and aging of cortical thickness correspond to genetic organization patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de dezembro de 2015;112(50):15462–7.
- Franckx W, Llera A, Mennes M, Zwiers MP, Faraone SV, Oosterlaan J, et al. Integrated analysis of gray and white matter alterations in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.* 2016;11:357–67.
- Frangou S, Chitins X, Williams SCR. Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *Neuroimage.* novembro de 2004;23(3):800–5.
- Frank MJ, Moustafa A, Haughey H, Curran T, Hutchison K. Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007;
- Franke B, Hoogman M, Arias Vasquez A, Heister JG a. M, Savelkoul PJ, Naber M, et al. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9-6 haplotype with adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 de dezembro de 2008;147B(8):1576–9.
- Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology.* fevereiro de 2010;35(3):656–64.
- Frazier TW, Youngstrom EA, Glutting JJ, Watkins MW. ADHD and achievement: meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *J Learn Disabil.* fevereiro de 2007;40(1):49–65.

Frith C d., Wolpert D m., Puce A, Perrett D. Electrophysiology and brain imaging of biological motion. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 29 de março de 2003;358(1431):435–45.

Fredriksen M, Halmøy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. junho de 2013;23(6):508–27.

Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. fevereiro de 2012;125(2):114–26.

Fuermaier ABM, Tucha L, Koerts J, Aschenbrenner S, Kaunzinger I, Hauser J, et al. Cognitive impairment in adult ADHD—Perspective matters! *Neuropsychology*. 2015;29(1):45–58.

Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J*. fevereiro de 2001;1(2):152–6.

Gascon GG, Johnson R, Burd L. Central auditory processing and attention deficit disorders. *J Child Neurol*. janeiro de 1986;1(1):27–33.

Gautam P, Warner TD, Kan EC, Sowell ER. Executive function and cortical thickness in youths prenatally exposed to cocaine, alcohol and tobacco. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 1º de dezembro de 2015;16:155–65.

Galva MD, Bondiolotti GP, Olasmaa M, Picotti GB. Effect of aging on lazabemide binding, monoamine oxidase activity and monoamine metabolites in human frontal cortex. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995;101(1–3):83–94.

Gehricke JG, Kruggel F, Thampipop T, Alejo SD, Tatos E, Fallon J, et al. The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults - a magnetic resonance imaging study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175433.

Ghanizadeh A. Screening signs of auditory processing problem: does it distinguish attention deficit hyperactivity disorder subtypes in a clinical sample of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1º de janeiro de 2009;73(1):81–7.

Giuliani NR, Drabant EM, Bhatnagar R, Gross JJ. Emotion regulation and brain plasticity: expressive suppression use predicts anterior insula volume. *Neuroimage*. 1º de setembro de 2011;58(1):10–5.

Golestani N, Molko N, Dehaene S, Le Bihan D, Pallier C. Brain structure predicts the learning of foreign speech sounds. *Cerebral Cortex*. março de 2007;17(3):575–82.

Golestani N, Price CJ, Scott SK. Born with an ear for dialects? Structural plasticity in the expert phonetician brain. *J Neurosci*. 16 de março de 2011;31(11):4213–20.

Gomez R, Corr PJ. ADHD and personality: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. julho de 2014;34(5):376–88.

Gomez R, Condon M. Central auditory processing ability in children with ADHD with and without learning disabilities. *J Learn Disabil*. abril de 1999;32(2):150–8.

- Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci.* novembro de 2005;8(11):1500–2.
- Goto K, Ueki A, Iso H, Morita Y. Reduced prepulse inhibition in rats with entorhinal cortex lesions. *Behav Brain Res.* 21 de agosto de 2002;134(1–2):201–7.
- Gray JR, Chabris CF, Braver TS. Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nature Neuroscience.* 2003;6(3):316–22.
- Greenwood TA, Kelsoe JR. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene. *Genomics.* novembro de 2003;82(5):511–20.
- Green AE, Kraemer DJM, DeYoung CG, Fossella JA, Gray JR. A Gene–Brain–Cognition Pathway: Prefrontal Activity Mediates the Effect of COMT on Cognitive Control and IQ. *Cerebral Cortex.* 1º de março de 2013;23(3):552–9.
- Greven CU, Bralten J, Mennes M, O’Dwyer L, van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry.* maio de 2015;72(5):490–9.
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuro-Psiquiatr.* junho de 2005;63:307–10.
- Guo G, Cai T, Guo R, Wang H, Harris KM. The Dopamine Transporter Gene, a Spectrum of Most Common Risky Behaviors, and the Legal Status of the Behaviors. *PLOS ONE.* 22 de fevereiro de 2010;5(2):e9352.
- Haier RJ, Siegel BV, Nuechterlein KH, Hazlett E, Wu JC, Paek J, et al. Cortical glucose metabolic rate correlates of abstract reasoning and attention studied with positron emission tomography. *Intelligence.* 1º de abril de 1988;12(2):199–217.
- Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvåg R, et al. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc.* novembro de 2011;17(6):1080–93.
- He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex.* outubro de 2007;17(10):2407–19.
- Heaton RK, Chelune CJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test manual.* Odessa, FL: Psychological assessment resources; 1981
- Hirsch O, Chavanon M, Riechmann E, Christiansen H. Emotional dysregulation is a primary symptom in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Affect Disord.* maio de 2018;232:41–7.
- Hodel AS, Hunt RH, Cowell RA, Van Den Heuvel SE, Gunnar MR, Thomas KM. Duration of Early Adversity and Structural Brain Development in Post-Institutionalized Adolescents. *Neuroimage.* 15 de janeiro de 2015;105:112–9.

- Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex*. novembro de 2013;23(11):2521–30.
- Honea R, Verchinski BA, Pezawas L, Kolachana BS, Callicott JH, Mattay VS, et al. Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. *Neuroimage*. 1º de março de 2009;45(1):44–51.
- 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. *Am J Psychiatry*. 1º de julho de 2019;176(7):531–42.
- Huebner T, Vloet TD, Marx I, Konrad K, Fink GR, Herpertz SC, et al. Morphometric brain abnormalities in boys with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. maio de 2008;47(5):540–7.
- Huttenlocher PR. Dendritic and synaptic pathology in mental retardation. *Pediatr Neurol*. Março de 1991;7(2):79-85.
- Hyatt CJ, Haney-Caron E, Stevens MC. Cortical thickness and folding deficits in conduct-disordered adolescents. *Biol Psychiatry*. 1º de agosto de 2012;72(3):207–14.
- Im K, Lee JM, Lyttelton O, Kim SH, Evans AC, Kim SI. Brain size and cortical structure in the adult human brain. *Cereb Cortex*. setembro de 2008;18(9):2181–91.
- Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord*. setembro de 1997;12(5):629–33.
- Jacobs B, Schall M, Scheibel AB. A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. II. Gender, hemispheric, and environmental factors. *J Comp Neurol*. Janeiro de 1993; 327(1):97-111.
- Jiao Y, Chen R, Ke X, Chu K, Lu Z, Herskovits EH. Predictive models of autism spectrum disorder based on brain regional cortical thickness. *Neuroimage*. 1º de abril de 2010;50(2):589–99.
- Jin J, Liu L, Gao Q, Chan RCK, Li H, Chen Y, et al. The divergent impact of COMT Val158Met on executive function in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav*. fevereiro de 2016;15(2):271–9.
- Joshi AA, Leporé N, Joshi SH, Lee AD, Barysheva M, Stein JL, et al. The contribution of genes to cortical thickness and volume. *Neuroreport*. 16 de fevereiro de 2011;22(3):101–5.
- Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*. abril de 2007;30(2):135–54; discussion 154-187.
- Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kong J, Kosaka H, et al. The Effects of COMT Polymorphism on Cortical Thickness and Surface Area Abnormalities in Children with ADHD. *Cerebral Cortex*. 14 de agosto de 2019;29(9):3902–11.
- Karama S, Colom R, Johnson W, Deary IJ, Haier R, Waber DP, et al. Cortical thickness correlates of specific cognitive performance accounted for by the general factor of intelligence in healthy children aged 6 to 18. *Neuroimage*. 15 de abril de 2011;55(4):1443–53.

Katusic MZ, Voigt RG, Colligan RC, Weaver AL, Homan KJ, Barbaresi WJ. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with high intelligence quotient: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr.* março de 2011;32(2):103–9.

Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry.* 22 de agosto de 2017;17(1):302.

Katzman MA, Sternat T. A Review of OROS Methylphenidate (Concerta®) in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs.* 1º de novembro de 2014;28(11):1005–33.

Keith RW, Engineer P. Effects of methylphenidate on the auditory processing abilities of children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Learn Disabil.* dezembro de 1991;24(10):630–6.

Kelly PA, Viding E, Wallace GL, Schaer M, De Brito SA, Robustelli B, et al. Cortical Thickness, Surface Area, and Gyrfication Abnormalities in Children Exposed to Maltreatment: Neural Markers of Vulnerability? *Biological Psychiatry.* 1º de dezembro de 2013;74(11):845–52.

Kereszturi E, Zsanett T, Bognar E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am Journal of Medical Genetics.* Dezembro de 2008; 147B(8):1431–35

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* abril de 2006;163(4):716–23.

Khundrakpam BS, Lewis JD, Kostopoulos P, Carbonell F, Evans AC. Cortical Thickness Abnormalities in Autism Spectrum Disorders Through Late Childhood, Adolescence, and Adulthood: A Large-Scale MRI Study. *Cerebral Cortex.* 1º de março de 2017;27(3):1721–31.

Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. The Age at Onset of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* janeiro de 2010;167(1):14–6.

Kobel M, Bechtel N, Specht K, Klarhöfer M, Weber P, Scheffler K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res.* 30 de setembro de 2010;183(3):230–6.

Kuntsi J, Eley TC, Taylor A, Hughes C, Asherson P, Caspi A, et al. Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 1º de janeiro de 2004;124B(1):41–7.

Kuntsi J, Rijdsdijk F, Ronald A, Asherson P, Plomin R. Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biol Psychiatry.* 15 de março de 2005;57(6):647–54.

la Fougère C, Krause J, Krause KH, Josef Gildehaus F, Hacker M, Koch W, et al. Value of 99mTc-TRODAT-1 SPECT to predict clinical response to methylphenidate treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun.* setembro de 2006;27(9):733–7.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism

and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. junho de 1996;6(3):243–50.

Lange N, Froimowitz MP, Bigler ED, Lainhart JE, Brain Development Cooperative Group. Associations between IQ, total and regional brain volumes, and demography in a large normative sample of healthy children and adolescents. *Dev Neuropsychol*. 2010;35(3):296–317.

Larsson H, Chang Z, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder across the life span. *Psychol Med*. julho de 2014;44(10):2223–9.

Larsson JO, Larsson H, Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. outubro de 2004;43(10):1267–75.

Lee NR, Adeyemi EI, Lin A, Clasen LS, Lalonde FM, Condon E, et al. Dissociations in Cortical Morphometry in Youth with Down Syndrome: Evidence for Reduced Surface Area but Increased Thickness. *Cereb Cortex*. julho de 2016;26(7):2982–90.

Leonard CM, Voeller KK, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, et al. Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. maio de 1993;50(5):461–9.

Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*, 5th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2012. xxv, 1161 p. (Neuropsychological assessment, 5th ed).

Li J, Yu C, Li Y, Liu B, Liu Y, Shu N, et al. COMT val158met modulates association between brain white matter architecture and IQ. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 de abril de 2009;150B(3):375–80.

Liu T, Chen Y, Li C, Li Y, Wang J. Altered brain structural networks in attention deficit/hyperactivity disorder children revealed by cortical thickness. *Oncotarget*. 4 de julho de 2017;8(27):44785–99.

Lo SC, Wang Y, Weber M, Larson JL, Searce-Levie K, Sheng M. Caspase-3 deficiency results in disrupted synaptic homeostasis and impaired attention control. *J Neurosci*. 4 de fevereiro de 2015;35(5):2118–32.

Lyall AE, Shi F, Geng X, Woolson S, Li G, Wang L, et al. Dynamic Development of Regional Cortical Thickness and Surface Area in Early Childhood. *Cereb Cortex*. agosto de 2015;25(8):2204–12.

Maier S, Perlov E, Graf E, Dieter E, Sobanski E, Rump M, et al. Discrete Global But No Focal Gray Matter Volume Reductions in Unmedicated Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 27 de maio de 2015;80.

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*. abril de 2002;159(4):652–4.

Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. junho de 2007;17(6):1364–75.

- Malloy-Diniz LF, Lage GM, Campos SB, de Paula JJ, de Souza Costa D, Romano-Silva MA, et al. Association between the Catechol O-methyltransferase (COMT) Val158met polymorphism and different dimensions of impulsivity. *PLoS One*. 2013;8(9):e73509.
- Matthews N, Vance A, Cummins TDR, Wagner J, Connolly A, Yamada J, et al. The COMT Val158 allele is associated with impaired delayed-match-to-sample performance in ADHD. *Behav Brain Funct*. 28 de maio de 2012;8:25.
- Mattos P, Segenreich D, Saboya E, Louzã M, Dias G, Romano M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2006;33:188–94.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. maio de 1999;156(5):675–82.
- Mazzone L, Reale L, Mannino V, Cocuzza M, Vitiello B. Lower IQ is Associated with Decreased Clinical Response to Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS drugs*. 1º de junho de 2011;25:503–9.
- McDaniel MA. Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. *Intelligence*. 1º de julho de 2005;33(4):337–46.
- Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, et al. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry*. maio de 1996;168(5):612–9.
- Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. junho de 1998;121 (Pt 6):1013–52.
- Milioni ALV, Chaim TM, Cavallet M, de Oliveira NM, Annes M, Dos Santos B, et al. High IQ May “Mask” the Diagnosis of ADHD by Compensating for Deficits in Executive Functions in Treatment-Naïve Adults With ADHD. *J Atten Disord*. abril de 2017;21(6):455–64.
- Mill J, Asherson P, Browes C, D’Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3’ UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet*. 8 de dezembro de 2002;114(8):975–9.
- Montes LGA, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Alcántara HP, García RBM, Acosta DA, et al. Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *J Atten Disord*. julho de 2011;15(5):368–81.
- Moreno-Alcázar A, Ramos-Quiroga JA, Radua J, Salavert J, Palomar G, Bosch R, et al. Brain abnormalities in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 de agosto de 2016;254:41–7.
- Muñoz-López M, Insausti R, Mohedano-Moriano A, Mishkin M, Saunders RC. Anatomical pathways for auditory memory II: information from rostral superior temporal gyrus to dorsolateral temporal pole and medial temporal cortex. *Frontiers in Neuroscience*. maio de 2015;18:9-158
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. novembro de 2011;168(11):1154–63.

- Narr KL, Woods RP, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Dimtcheva T, et al. Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cereb Cortex*. setembro de 2007;17(9):2163–71.
- Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*. 2005;17(3):785–806.
- Noble KG, Houston SM, Brito NH, Bartsch H, Kan E, Kuperman JM, et al. Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci*. maio de 2015;18(5):773–8.
- Noordermeer SDS, Luman M, Greven CU, Veroude K, Faraone SV, Hartman CA, et al. Structural Brain Abnormalities of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Oppositional Defiant Disorder. *Biol Psychiatry*. 1º de novembro de 2017;82(9):642–50.
- Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, et al. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1º de agosto de 2016;73(8):815–25.
- O'Hara R, Miller E, Liao CP, Way N, Lin X, Hallmayer J. COMT genotype, gender and cognition in community-dwelling, older adults. *Neurosci Lett*. 6 de dezembro de 2006;409(3):205–9.
- O'Leary DDM, Chou SJ, Sahara S. Area Patterning of the Mammalian Cortex. *Neuron*. 25 de outubro de 2007;56(2):252–69.
- Olsen JL, Reimherr FW, Marchant BK, Wender PH, Robison RJ. The Effect of Personality Disorder Symptoms on Response to Treatment With Methylphenidate Transdermal System in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(5):PCC.12m01344.
- Ozturk O, Basay BK, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanlı A, Yılmaz ŞG, Erdal ME, Herken H, Ercan ES. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism Is a Risk Factor for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Turkish Sample. *Psychiatry Investig*. Setembro de 2016;13(5):518-525.
- Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*. novembro de 2009;19(11):2728–35.
- Polanczyk G, Laranjeira R, Zaleski M, Pinsky I, Caetano R, Rohde LA. ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res*. setembro de 2010;19(3):177–84.
- Poremba A, Saunders RC, Crane AM, Cook M, Sokoloff L, Mishkin M. Functional mapping of the primate auditory system. *Science*. 24 de janeiro de 2003;299(5606):568–72.
- Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1º de dezembro de 1958;8(3):271–6.
- Rommelse NNJ, Altink ME, Arias-Vásquez A, Buschgens CJM, Fliers E, Faraone SV, et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 de dezembro de 2008;147B(8):1536–46.

Rosa PGP. Padrões distintos de anormalidades corticais entre diferentes fases da esquizofrenia: meganálise vertexwise de espessura cortical, área e girificação [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2019.

Rubia K. Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Front Hum Neurosci*. 29 de março de 2018;12:100.

Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Temporal lobe dysfunction in medication-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol Psychiatry*. 1º de novembro de 2007;62(9):999–1006.

Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, et al. Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 18 de julho de 2019;6:11.

Sanchez-Roige S, Palmer AA. Emerging phenotyping strategies will advance our understanding of psychiatric genetics. *Nat Neurosci*. abril de 2020;23(4):475–80.

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology*. 1994;71(2):515–28.

Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. junho de 2017;22(6):900–9.

Schnack HG, van Haren NEM, Brouwer RM, Evans A, Durston S, Boomsma DI, et al. Changes in thickness and surface area of the human cortex and their relationship with intelligence. *Cereb Cortex*. junho de 2015;25(6):1608–17.

Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. fevereiro de 2000;157(2):278–80.

Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, et al. Gray Matter Alterations in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Identified by Voxel Based Morphometry. *Biological Psychiatry*. 1º de maio de 2011;69(9):857–66.

Serrallach B, Groß C, Bernhofs V, Engelmann D, Benner J, Gündert N, et al. Neural Biomarkers for Dyslexia, ADHD, and ADD in the Auditory Cortex of Children. *Front Neurosci*. 2016;10:324.

Sethi A, Evelyn-Rahr E, Dowell N, Jain S, Voon V, Critchley HD, et al. Magnetization transfer imaging identifies basal ganglia abnormalities in adult ADHD that are invisible to conventional T1 weighted voxel-based morphometry. *Neuroimage Clin*. 30 de março de 2017;15:8–14.

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 de dezembro de 2007;104(49):19649–54.

- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. maio de 2006;63(5):540–9.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1º de agosto de 2012;72(3):191–7.
- Shaw P, Wallace GL, Addington A, Evans A, Rapoport J, Giedd JN. Effects of the Val158Met catechol-O-methyltransferase polymorphism on cortical structure in children and adolescents. *Mol Psychiatry*. abril de 2009;14(4):348–9.
- Shimada K, Fujisawa TX, Takiguchi S, Naruse H, Kosaka H, Okazawa H, et al. Ethnic differences in COMT genetic effects on striatal grey matter alterations associated with childhood ADHD: A voxel-based morphometry study in a Japanese sample. *World J Biol Psychiatry*. junho de 2017;18(4):322–8.
- Shook D, Brady C, Lee PS, Kenealy L, Murphy ER, Gaillard WD, et al. Effect of dopamine transporter genotype on caudate volume in childhood ADHD and controls. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011;156(1):28–35.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. março de 2009;194(3):204–11.
- Simon N, Rolland B, Karila L. Methylphenidate in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3359–66.
- Skranes J, Løhaugen GCC, Evensen KAI, Indredavik MS, Haraldseth O, Dale AM, et al. Entorhinal cortical thinning affects perceptual and cognitive functions in adolescents born preterm with very low birth weight (VLBW). *Early Hum Dev*. fevereiro de 2012;88(2):103–9.
- Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. julho de 2004;61(7):1104–7.
- Slater JL, Tate MC. Timing Deficits in ADHD: Insights From the Neuroscience of Musical Rhythm. *Front Comput Neurosci*. 2018;12:51.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(1): 87-97.
- Smith APR, Henson RNA, Dolan RJ, Rugg MD. fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *Neuroimage*. junho de 2004;22(2):868–78.
- Sonuga-Barke EJS, Fairchild G. Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biol Psychiatry*. 15 de julho de 2012;72(2):126–33.
- Sörös P, Bachmann K, Lam AP, Kanat M, Hoxhaj E, Matthies S, et al. Inattention Predicts Increased Thickness of Left Occipital Cortex in Men with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2017;8:170.
- Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Brain Growth in Normal Children. *J Neurosci*. 22 de setembro de 2004;24(38):8223–31.

- Spitsyna G, Warren JE, Scott SK, Turkheimer FE, Wise RJS. Converging Language Streams in the Human Temporal Lobe. *J Neurosci*. 12 de julho de 2006;26(28):7328–36.
- Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. julho de 2005;30(7):1374–82.
- Stelzel C, Basten U, Montag C, Reuter M, Fiebach CJ. Effects of dopamine-related gene-gene interactions on working memory component processes. *Eur J Neurosci*. março de 2009;29(5):1056–63.
- Storsve AB, Fjell AM, Tamnes CK, Westlye LT, Overbye K, Aasland HW, et al. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci*. 18 de junho de 2014;34(25):8488–98.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18(6):643–62.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 19 de abril de 2000;283(15):2008–12.
- Surman CBH, Hammerness PG, Pion K, Faraone SV. Do stimulants improve functioning in adults with ADHD?: A review of the literature. *European Neuropsychopharmacology*. 1º de junho de 2013;23(6):528–33.
- Sutherland ME, Zatorre RJ, Watkins KE, Hervé PY, Leonard G, Pike BG, et al. Anatomical correlates of dynamic auditory processing: Relationship to literacy during early adolescence. *NeuroImage*. 2012;60(2):1287–95.
- Tan HY, Chen Q, Goldberg TE, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J Neurosci*. 5 de dezembro de 2007;27(49):13393–401.
- Tan HY, Chen Q, Sust S, Buckholtz J, Meyers J, Egan M, et al. {Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function.}. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:12536–41.
- Terman LM. *The measurement of intelligence*. Boston, MA, US: Houghton, Mifflin and Company; 1916. xiii, 374 p. (The measurement of intelligence).
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. janeiro de 2013;54(1):3–16.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*. fevereiro de 1999;174:105–11.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. abril de 2015;135(4):e994-1001.

- Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissioti A, Långström B, et al. Cerebral Blood Flow in Subjects With Social Phobia During Stressful Speaking Tasks: A PET Study. *AJP*. agosto de 2001;158(8):1220–6.
- Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(1):38–43.
- Tsao DY, Livingstone MS. Mechanisms of Face Perception. *Annual Review of Neuroscience*. 2008;31(1):411–37.
- Turker S, Reiterer SM, Seither-Preisler A, Schneider P. “When Music Speaks”: Auditory Cortex Morphology as a Neuroanatomical Marker of Language Aptitude and Musicality. *Front Psychol*. 2017;8:2096.
- Valbonesi S, Magri C, Traversa M, Faraone SV, Cattaneo A, Milanesi E, et al. Copy number variants in attention-deficit hyperactive disorder: identification of the 15q13 deletion and its functional role. *Psychiatr Genet*. abril de 2015;25(2):59–70.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 15 de junho de 2007;61(12):1361–9.
- van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, Emmelkamp PMG. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Predictors of treatment outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. março de 2008;17(2):73–81.
- van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 1º de novembro de 2018;84(9):644–54.
- van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJAM, Heslenfeld D, et al. Distinguishing Adolescents With ADHD From Their Unaffected Siblings and Healthy Comparison Subjects by Neural Activation Patterns During Response Inhibition. *Am J Psychiatry*. julho de 2015;172(7):674–83.
- VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*. 27 de novembro de 2005;6:55.
- Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 9 de setembro de 2009;302(10):1084–91.
- von Rhein D, Mennes M, van Ewijk H, Groenman AP, Zwiers MP, Oosterlaan J, et al. The NeuroIMAGE study: a prospective phenotypic, cognitive, genetic and MRI study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Design and descriptives. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. março de 2015;24(3):265–81.
- Voort JL, He JP, Jameson ND, Merikangas KR. Impact of the DSM-5 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Age-of-Onset Criterion in the US Adolescent Population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1º de julho de 2014;53(7):736–44.
- Vuoksima E, Panizzon MS, Chen CH, Fiecas M, Eyster LT, Fennema-Notestine C, et al. Is bigger always better? The importance of cortical configuration with respect to cognitive ability. *Neuroimage*. 1º de abril de 2016;129:356–66.

- Wardle MC, de Wit H, Penton-Voak I, Lewis G, Munafò MR. Lack of association between COMT and working memory in a population-based cohort of healthy young adults. *Neuropsychopharmacology*. junho de 2013;38(7):1253–63.
- Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised*. Psychological Corporation, New York, 1981.
- Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ*. 18 de março de 2003;168(6):715–22.
- Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. junho de 2001;931:1–16.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA*. 4 de agosto de 2004;292(5):619–23.
- Wilke M, Sohn JH, Byars AW, Holland SK. Bright spots: correlations of gray matter volume with IQ in a normal pediatric population. *Neuroimage*. setembro de 2003;20(1):202–15.
- Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, Angold A. Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. dezembro de 2000;39(12):1512–9.
- Williams JHG, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1º de junho de 2007;16(4):243–53.
- Wingo AP, Ghaemi SN. A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. novembro de 2007;68(11):1776–84.
- Winterer G, Musso F, Vucurevic G, Stoeter P, Konrad A, Seker B, et al. COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *Neuroimage*. 1º de outubro de 2006;32(4):1722–32.
- Wishart HA, Roth RM, Saykin AJ, Rhodes CH, Tsongalis GJ, Pattin KA, et al. COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults. *J Int Neuropsychol Soc*. janeiro de 2011;17(1):174–80.
- Wolfers T, Arenas AL, Onnink AMH, Dammers J, Hoogman M, Zwiers MP, et al. Refinement by integration: aggregated effects of multimodal imaging markers on adult ADHD. *J Psychiatry Neurosci*. novembro de 2017;42(6):386–94.
- Wong PCM, Warrier CM, Penhune VB, Roy AK, Sadehh A, Parrish TB, et al. Volume of left Heschl’s Gyrus and linguistic pitch learning. *Cereb Cortex*. abril de 2008;18(4):828–36.
- Woolgar A, Parr A, Cusack R, Thompson R, Nimmo-Smith I, Torralva T, et al. Fluid intelligence loss linked to restricted regions of damage within frontal and parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 17 de agosto de 2010;107(33):14899–902.
- Xu H, Kellendonk CB, Simpson EH, Keilp JG, Bruder GE, Polan HJ, et al. DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophrenia Research*. 1º de fevereiro de 2007;90(1):104–7.
- Zhang-James Y, Helminen EC, Liu J; ENIGMA-ADHD Working Group; Franke B, Hoogman M, Faraone SV. Evidence for similar structural brain anomalies in youth and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a machine learning analysis. *Transl Psychiatry*. Fevereiro de 2021;11(1):82.

APÊNDICE

Tabelas Complementares

Tabela 1 - Distribuição dos genótipos para COMT e DAT entre pacientes com TDAH e do grupo controle (quantidade e porcentagens)

| | | TDAH | Controles | P |
|-------------|---------|----------|-----------|--------|
| N | | 66 | 66 | |
| Genótipo(%) | | | | |
| | 9/9 | 5(8,9) | 5(8,8) | |
| DAT | 10/10 | 31(55,4) | 27(47,4) | 0,663 |
| | 9/10 | 20(35,7) | 25(43,8) | |
| COMT | Met/Met | 7(11,3) | 17(28,8) | 0,045* |
| | Val/Val | 27(43,5) | 18(30,5) | |
| | Val/Met | 28(45,2) | 24(40,7) | |

Foi encontrada diferença significativa em relação às frequências dos genótipos para o gene COMT entre os grupos. A análise de resíduo indica que a diferença significativa ocorreu apenas entre as frequências de indivíduos com o genótipo Met/Met (adjusted residual = 2,4 para Met/Met), sendo estes significativamente mais prevalentes entre os indivíduos do grupo controle.

Tabela 2 - Comparação dos resultados nos testes de avaliação neuropsicológica entre os pacientes com TDAH divididos por genótipo para o gene COMT, através da medida não paramétrica, teste de Kruskal Wallis.

| Teste Neuropsicológico | Qui-Quadrado | DF | p |
|------------------------|--------------|----|-------|
| Stroop | | | |
| 1 | 2,196 | 2 | 0,334 |
| 2 | 0,660 | 2 | 0,719 |
| 3 | 1,161 | 2 | 0,560 |
| TMT | | | |
| A | 0,198 | 2 | 0,906 |
| B | 1,998 | 2 | 0,368 |
| FAZ | | | |
| Letra F | 3,219 | 2 | 0,200 |
| Letra A | 4,943 | 2 | 0,084 |
| Letra S | 0,156 | 2 | 0,925 |
| Total | 2,403 | 2 | 0,301 |
| FAB | | | |
| Semelhanças | 0,608 | 2 | 0,738 |
| Fluencia Verbal | 1,086 | 2 | 0,581 |
| Series Motoras | 0,138 | 2 | 0,933 |
| Inst Conflitant | 0,141 | 2 | 0,932 |
| Vainao Vai | 0,393 | 2 | 0,822 |
| TOTAL | 1,050 | 2 | 0,592 |
| WCST | | | |
| Erros Perseverativos | 2,169 | 2 | 0,338 |
| Categorias Completas | 0,479 | 2 | 0,787 |
| Perda de Set | 4,631 | 2 | 0,099 |
| CPT | | | |
| Omissão | 1,563 | 2 | 0,458 |
| Comissão | 1,055 | 2 | 0,590 |

Tabela 3 - Comparação dos resultados nos testes de avaliação neuropsicológica entre os indivíduos do grupo controle divididos por genótipo para o gene COMT, através da medida não paramétrica, teste de Kruskal Wallis.

| Teste Neuropsicológico | Qui-Quadrado | DF | p |
|------------------------|--------------|----|-------|
| Stroop | | | |
| 1 | 2,547 | 2 | 0,280 |
| 2 | 2,396 | 2 | 0,302 |
| 3 | 0,418 | 2 | 0,811 |
| TMT | | | |
| A | 5,615 | 2 | 0,060 |
| B | 0,288 | 2 | 0,866 |
| FAZ | | | |
| Letra F | 1,350 | 2 | 0,509 |
| Letra A | 2,061 | 2 | 0,357 |
| Letra S | 0,014 | 2 | 0,993 |
| Total | 1,019 | 2 | 0,601 |
| FAB | | | |
| Semelhanças | 2,034 | 2 | 0,362 |
| Fluencia Verbal | 0,141 | 2 | 0,932 |
| Series Motoras | 1,664 | 2 | 0,435 |
| Inst Conflitant | 0,105 | 2 | 0,949 |
| Vainao Vai | 0,229 | 2 | 0,892 |
| TOTAL | 0,290 | 2 | 0,865 |
| WCST | | | |
| Erros Perseverativos | 0,615 | 2 | 0,735 |
| Categorias Completas | 0,124 | 2 | 0,940 |
| Perda de Set | 1,990 | 2 | 0,370 |
| CPT | | | |
| Omissão | 0,280 | 2 | 0,869 |
| Comissão | 1,234 | 2 | 0,540 |

Tabela 4 - Comparação dos resultados nos testes de avaliação neuropsicológica entre os pacientes com TDAH divididos por genótipo para o gene DAT, através da medida não paramétrica, teste de Kruskal Wallis.

| Teste Neuropsicológico | Qui- Quadrado | DF | P |
|------------------------|------------------|----|-------|
| Stroop | | | |
| 1 | 2,843 | 2 | 0,241 |
| 2 | 2,824 | 2 | 0,244 |
| 3 | 7,049 | 2 | 0,029 |
| TMT | | | |
| A | 2,102 | 2 | 0,350 |
| B | 5,122 | 2 | 0,077 |
| FAS | | | |
| Letra F | 2,938 | 2 | 0,230 |
| Letra A | 0,120 | 2 | 0,942 |
| Letra S | 0,853 | 2 | 0,653 |
| Total | 1,463 | 2 | 0,481 |
| FAB | | | |
| Semelhanças | 2,282 | 2 | 0,320 |
| Fluência Verbal | 1,789 | 2 | 0,409 |
| Séries Motoras | 1,705 | 2 | 0,426 |
| InstConflitante | 1,985 | 2 | 0,371 |
| Vai ou Não Vai | 2,859 | 2 | 0,239 |
| TOTAL | 1,439 | 2 | 0,487 |
| WCST | | | |
| Erros Perseverativos | 2,723 | 2 | 0,256 |
| Categorias Completas | 0,543 | 2 | 0,762 |
| Perda de Set | 0,020 | 2 | 0,990 |
| CPT | | | |
| Omissão | 0,591 | 2 | 0,744 |
| Comissão | 0,635 | 2 | 0,728 |

Tabela 5 - Comparação dos resultados nos testes de avaliação neuropsicológica entre os indivíduos do grupo controle divididos por genótipo para o gene DAT, através da medida não paramétrica, teste de Kruskal Wallis.

| Teste Neuropsicológico | Qui-Quadrado | DF | P |
|------------------------|--------------|----|-------|
| Stroop | | | |
| 1 | 1,167 | 2 | 0,558 |
| 2 | 1,150 | 2 | 0,563 |
| 3 | 0,443 | 2 | 0,801 |
| TMT | | | |
| A | 1,122 | 2 | 0,571 |
| B | 3,032 | 2 | 0,220 |
| FAZ | | | |
| Letra F | 0,624 | 2 | 0,732 |
| Letra A | 0,159 | 2 | 0,923 |
| Letra S | 1,838 | 2 | 0,399 |
| Total | 0,127 | 2 | 0,938 |
| FAB | | | |
| Semelhanças | 5,918 | 2 | 0,052 |
| Fluência Verbal | 0,938 | 2 | 0,626 |
| Séries Motoras | 0,428 | 2 | 0,807 |
| Inst Conflitante | 0,588 | 2 | 0,745 |
| Vai ou Não Vai | 0,897 | 2 | 0,639 |
| TOTAL | 1,092 | 2 | 0,579 |
| WCST | | | |
| Erros Perseverativos | 1,255 | 2 | 0,534 |
| Categorias Completas | 0,614 | 2 | 0,736 |
| Perda de Set | 0,089 | 2 | 0,956 |
| CPT | | | |
| Omissão | 3,391 | 2 | 0,184 |
| Comissão | 0,558 | 2 | 0,757 |

Tabela 6 - Comparação da performance em testes de avaliação neuropsicológica entre os pacientes com TDAH divididos por genótipo para o gene COMT (portadores do alelo Met x portadores do homozigoto Val/Val)

| Teste Neuropsicológico | Met/Met+Val/Met n=31 | | Val/Val n=25 | | F | p | Partial Eta Squared | |
|------------------------|-------------------------|-------|-----------------|-------|--------|-------|---------------------------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | | | | |
| Stroop | | | | | | | | |
| | 1 | 15,58 | 4,22 | 16,19 | 3,56 | 0,342 | 0,561 | 0,077 |
| | 2 | 19,71 | 5,06 | 18,73 | 5,20 | 0,516 | 0,476 | 0,008 |
| | 3 | 27,32 | 10,07 | 25,19 | 9,67 | 0,656 | 0,422 | 0,006 |
| TMT | | | | | | | | |
| | A | 35,48 | 11,20 | 37,08 | 13,42 | 0,235 | 0,630 | 0,014 |
| | B | 73,90 | 26,86 | 76,16 | 33,40 | 0,079 | 0,780 | 0,029 |
| FAZ | | | | | | | | |
| | Letra F | 13,52 | 3,38 | 11,81 | 4,16 | 2,926 | 0,093 | 0,226 |
| | Letra A | 12,97 | 2,80 | 11,31 | 3,25 | 4,299 | 0,043 | 0,043 |
| | Letra S | 12,03 | 3,22 | 12,19 | 3,25 | 0,035 | 0,853 | 0,012 |
| Total FAB | | 38,52 | 7,78 | 35,31 | 8,83 | 2,124 | 0,151 | 0,220 |
| | Semelhanças | 2,39 | 0,63 | 2,41 | 666,00 | 0,008 | 0,930 | 0,006 |
| | Fluência Verbal | 2,86 | 0,36 | 2,81 | 0,40 | 0,192 | 0,663 | 0,020 |
| | Séries Motoras | 2,14 | 1,12 | 2,32 | 0,72 | 0,377 | 0,542 | 0,014 |
| | InstConflitante | 2,79 | 0,63 | 2,86 | 0,35 | 0,270 | 0,606 | 0,000 |
| | Vai no Vaso | 2,57 | 0,88 | 2,73 | 0,46 | 0,569 | 0,454 | 0,018 |
| | TOTAL | 15,75 | 2,24 | 16,00 | 1,41 | 0,209 | 0,650 | 0,005 |
| WCST | | | | | | | | |
| | Erros Perseverativos | 8,10 | 5,02 | 9,60 | 5,19 | 1,206 | 0,277 | 0,002 |
| | Categorias Completas | 3,19 | 1,33 | 2,92 | 1,55 | 0,505 | 0,480 | 0,001 |
| | Perda de Set | 0,71 | 0,86 | 0,28 | 0,61 | 4,390 | 0,041* | 0,029 |
| CPT | | | | | | | | |
| | Omissão | 3,81 | 5,90 | 2,88 | 4,62 | 0,524 | 0,412 | 0,001 |
| | Comissão | 19,03 | 7,96 | 17,12 | 7,52 | 0,364 | 0,839 | 0,010 |

Tabela 7 - Comparação dos resultados em testes de avaliação neuropsicológica entre os pacientes com TDAH divididos por genótipo para o gene DAT (portadores do alelo 9R x portadores do homozigoto 10/10)

| | Portadores 9R n=25 | | 10/10 n=31 | | F | p | Partial Eta Squared | |
|--------|-----------------------|-------|---------------|-------|-------|-------|---------------------------|-------|
| | Média | DP | Média | DP | | | | |
| Stroop | | | | | | | | |
| | 1 | 14,96 | 3,01 | 16,74 | 4,56 | 2,637 | 0,111 | 0,028 |
| | 2 | 18,63 | 5,90 | 19,93 | 4,42 | 0,805 | 0,374 | 0,068 |
| | 3 | 24,25 | 10,11 | 28,22 | 9,96 | 1,993 | 0,164 | 0,076 |
| TMT | | | | | | | | |
| | A | 33,83 | 10,79 | 37,96 | 13,63 | 1,415 | 0,240 | 0,015 |
| | B | 65,00 | 16,86 | 83,22 | 36,23 | 5,084 | 0,029 | 0,102 |
| FAZ | | | | | | | | |
| | Letra F | 12,58 | 3,54 | 12,33 | 3,87 | 0,057 | 0,812 | 0,000 |
| | Letra A | 12,04 | 2,94 | 12,30 | 3,41 | 0,081 | 0,778 | 0,015 |
| | Letra S | 12,00 | 3,06 | 11,67 | 2,77 | 0,166 | 0,685 | 0,000 |
| Total | | 36,63 | 7,75 | 36,30 | 8,60 | 0,020 | 0,887 | 0,002 |
| FAB | | | | | | | | |
| | Semelhanças | 2,45 | 0,67 | 2,26 | 0,62 | 1,014 | 0,320 | 0,081 |
| | Fluencia Verbal | 2,91 | 0,29 | 2,77 | 0,43 | 1,512 | 0,226 | 0,033 |
| | Series Motoras | 2,05 | 1,05 | 2,39 | 0,89 | 1,430 | 0,238 | 0,057 |
| | Inst Conflitant | 2,95 | 0,21 | 2,74 | 0,69 | 1,970 | 0,168 | 0,033 |
| | Vainao Vai | 2,82 | 0,50 | 2,48 | 0,90 | 2,428 | 0,127 | 0,031 |
| | TOTAL | 16,18 | 1,33 | 15,52 | 2,39 | 1,292 | 0,262 | 0,032 |
| WCST | | | | | | | | |
| | Erros | | | | | | | |
| | Perseverativos | 7,61 | 4,09 | 9,41 | 5,08 | 1,858 | 0,179 | 0,000 |
| | Categorias | | | | | | | |
| | Completas | 3,22 | 1,13 | 2,93 | 1,59 | 0,540 | 0,466 | 0,032 |
| | Perda de Set | 0,57 | 0,90 | 0,48 | 0,70 | 0,138 | 0,712 | 0,000 |
| CPT | | | | | | | | |
| | Omissão | 3,91 | 6,96 | 3,41 | 4,08 | 0,102 | 0,751 | 0,000 |
| | Comissão | 17,39 | 7,36 | 19,00 | 8,46 | 0,506 | 0,480 | 0,013 |

Correlações entre os testes neuropsicológicos e escalas psiquiátricas e de funcionamento com espessura cortical, área e volume de estruturas cerebrais medidas por RM

Entre os pacientes com TDAH foram observadas correlações negativas entre a espessura cortical do temporal transversal esquerdo e o tempo no Stroop 2 ($p=0,033$, $\rho=-0,323$), ou seja, a diminuição da espessura cortical desta região, entre pacientes com TDAH, está associada a maior número de erros por comissão e, por conseguinte, pior desempenho no CPT; Verificou-se, ainda, correlação entre a área da região fusiforme esquerda e o número de categorias completas no WCST ($p=0,025$, $\rho=0,299$), indicando que, quanto maior a área do fusiforme esquerdo, maior o número de categorias completas e melhor o desempenho no teste. Por fim, observou-se correlação positiva entre a área da região entorrinal esquerda e a pontuação no subteste vai-não-vai da FAB ($p=0,014$, $\rho=0,349$).

Tabela 8 - Correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade, QI e espessura cortical total e área total, respectivamente.

| Medida | Grupo TDAH | | ρ | p |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------|--------|-------|
| | Região Cerebral | Teste Neuropsicológico | | |
| Esp Cortical (mm) | Temporal Transv. Esq. | Stroop 2 | -0,323 | 0,014 |
| Área (mm ²) | Fusiforme Esq. | Categorias Completas WCST | 0,299 | 0,025 |
| | Entorrinal Esq. | Vai-não-vai FAB | 0,349 | 0,014 |

Com relação às escalas psiquiátricas e de avaliação global, também foram encontradas correlações significativas com as medidas de MRI em que pacientes com TDAH e sujeitos do grupo controle diferiram.

Observou-se correlação negativa entre a espessura cortical no parahipocampo direito e a pontuação na Avaliação Global do Funcionamento (AGF) ($\rho=-0,505$, $p=0,046$). A AGF é uma escala numérica, preenchida pelos profissionais da saúde, que tem por objetivo avaliar subjetivamente o funcionamento social, ocupacional e psicológico do paciente. Sua pontuação varia de 100 (alto funcionamento) a 1 (severamente prejudicado). Nossos resultados indicam que quanto maior a espessura cortical da região, menor a pontuação na escala e, portanto, mais prejudicado é o paciente. Este resultado deve ser analisado considerando-se que a espessura cortical parahipocampal de pacientes com TDAH foi, em

média, significativamente maior do que a dos indivíduos do grupo controle – o que sugere que o aumento nesta medida pode estar associado a maior severidade no TDAH.

Verificamos, ainda, correlação negativa entre a área da região entorrinal esquerda e duas escalas aplicadas. A Clinical Global Impression (CGI) avalia a severidade de sintomas em pacientes psiquiátricos, com pontuação que pode variar de 1 (quadro com grande melhora) a 7 (piora severa). Em nosso estudo, a correlação negativa entre as medidas ($\rho=-0,574$ $p=0,020$) indica que a maior área do entorrinal esquerdo está associada a melhora no quadro de pacientes com TDAH. Ainda maior do que a anterior, foi a correlação negativa encontrada entre esta mesma região e a Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) – parte b ($\rho=-0,683$ $p=0,004$). Trata-se de uma escala de auto-avaliação utilizada como acessório para diagnóstico de TDAH em adultos, sendo a parte b composta por 12 questões em formato de escala likert. Maior pontuação indica mais sintomas de TDAH. Em nosso estudo, maiores sintomas de TDAH apresentaram correlação com menor área entorrinal esquerda, que por sua vez, é significativamente maior em indivíduos do grupo controle. Já a Hamilton Depression Scale (HAMD), uma escala de depressão que varia de 0 (não deprimido) a 29 (muito severo), apresentou correlação negativa com a área da ínsula esquerda ($\rho=-0,583$ $p=0,018$) entre os pacientes com TDAH. Por fim, conforme indicado separadamente na tabela 9, observamos uma correlação positiva entre a espessura cortical do temporal transversal esquerdo e os anos de estudo dos pacientes com TDAH ($\rho=0,532$ $p=0,041$), indicando que maior grau de escolaridade está associado a maior espessura cortical na região.

Tabela 9 - Correlação parcial de Spearman, covariando-se para sexo, idade, QI e espessura cortical total e área total, respectivamente.

| Região | Escala | ρ | p |
|---------------------------|----------------|--------|-------|
| Espessura Cortical (mm) | | | |
| Parahipocampo dir. | AGF | -0,505 | 0,046 |
| Área (mm ²) | | | |
| Entorrinal esq. | CGI | -0,574 | 0,020 |
| | ASRSb | -0,683 | 0,004 |
| Ínsula esq. | HAMD | -0,583 | 0,018 |
| Espessura Cortical (mm) | Medida | | |
| Temporal transversal esq. | Anos de Estudo | 0,532 | 0,041 |