



## Interface cérebro e máquina: atividade neuronal no transtorno déficit de atenção e hiperatividade

### Brain-machine interface: neuronal activity in attention deficit hyperactivity disorder

10.56238/cpahjournalv5n2-002

Francis Moreira da Silveira<sup>1</sup>

#### RESUMO

O TDAH é um transtorno, crônico, complexo e multifacetado do neurodesenvolvimento, caracterizado principalmente por níveis inadequados de desatenção, impulsividade e hiperatividade, que muitas vezes resultam em dificuldades na regulação do comportamento. Diferentes trabalhos observaram redução do volume e do funcionamento da substância branca e cinzenta do cérebro de pacientes com TDAH, o que foram relacionados com funções de atenção, planejamento, cognitivo processamento e comportamento. Recentemente, o papel do córtex pré-frontal foi relatado como de extrema importância devido sua interconexão com outras áreas vitais, como núcleos caudados e cerebelo que, juntos, estão envolvidos na regulação da atenção e do comportamento. Essa fisiopatologia tem sido refinada ao longo dos anos, e sob um ponto de vista cognitivo, sugere que as anormalidades cerebrais funcionais e bioquímicas associado ao TDAH influenciariam todas estas funções já citadas. O crescente interesse e disponibilidade de pesquisas neurocientíficas acerca do TDAH as quais apresentem evidências de neuroimagem, neuropsicologia, neurobiologia e computação psiquiátrica permitirão, em breve, a melhor compreensão e quantificação das vias neuronais comprovadamente relacionadas a estes quadros clínicos, permitindo a proposição de tratamentos mais eficazes e seguros.

**Palavras-chaves:** Córtex pré-frontal. Dopamina. TDAH.

#### ABSTRACT

ADHD is a chronic, complex and multifaceted neurodevelopmental disorder, characterized mainly by inadequate levels of inattention, impulsivity and hyperactivity, which often result in difficulties in regulating behavior. Different studies have observed a reduction in the volume and functioning of the white and gray matter of the brain of patients with ADHD, which have been related to functions of attention, planning, cognitive processing and behavior. Recently, the role of the prefrontal cortex has been reported to be extremely important due to its interconnection with other vital areas, such as caudate nuclei and cerebellum, which together are involved in the regulation of attention and behavior. This pathophysiology has been refined over the years, and from a cognitive point of view, it suggests that the functional and biochemical brain abnormalities associated with ADHD would influence all of these functions already mentioned. The growing interest and availability of neuroscientific research on ADHD which presents evidence of neuroimaging, neuropsychology, neurobiology and psychiatric computing will soon allow for a better understanding and

---

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra Membro da Associação Brasileira de Neuropsiquiatria ABNP



quantification of the neuronal pathways proven to be related to these clinical conditions, allowing for the proposition of more effective treatments. effective and safe.

**Keywords:** Pre-frontal cortex. Dopamine. ADHD.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno complexo, crônico e heterogêneo do neurodesenvolvimento, cujas características comportamentais principais incluem níveis inadequados de desenvolvimento de desatenção, impulsividade e hiperatividade (BERENGUER et al., 2018; ZHU; JIANG; JI, 2018).

A teoria atual mais proeminente sobre a causa do TDAH implica a disfunção da dopamina cerebral (DA), um neurotransmissor envolvido na regulação motora, e circuitos atencional e motivacional. Uma variante desta teoria sugere que o TDAH é o resultado de um déficit de DA no sistema neural, o que resultaria em desatenção e distração no nível cognitivo. Esta teoria é apoiada pelo mecanismo de ação do metilfenidato, que bloqueia os transportadores DA, o principal mecanismo para remover DA das sinapses (DELA PEÑA; SHEN; SHI, 2021; HOOGMAN et al., 2020).

No entanto, existem diferentes teorias e não há um consenso na classe médica na definição exata e na quantificação das diferenças entre as atividades neuronais presentes em pacientes com e sem o TDAH e, por isso, mais trabalhos precisam ser desenvolvidos de forma criteriosa e interdisciplinar.

Sendo assim, o presente estudo teve como propósito realizar uma revisão bibliográfica acerca da atividade neuronal no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), por meio da contextualização teórica acerca do tema e discutir a respeito das diferenças neuronais entre pacientes com e sem o TDAH, de forma a garantir ao paciente um acompanhamento eficiente e seguro e discutir os principais pontos acerca de sua qualidade de vida.

Para isso, a presente revisão bibliográfica foi realizada por meio da busca ativa por trabalhos acadêmicos como artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado acerca do tema com os principais termos de busca sendo “TDAH”, “atividade neuronal no TDAH”, “bases fisiológicas do



TDAH”, em português e inglês, nas seguintes bases de dados de artigos, dissertações e teses: Scielo, LILACS, PubMed e Google Acadêmico.

Com isso, foram utilizados 32 trabalhos publicados entre 1995 e 2021 para a produção do presente trabalho, dando-se prioridade a trabalhos publicados mais recentemente.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

O transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) é um transtorno complexo, crônico e heterogêneo do neurodesenvolvimento, cujas características comportamentais principais incluem níveis inadequados de desenvolvimento de desatenção, impulsividade e hiperatividade (BERENQUER et al., 2018; ZHU; JIANG; JI, 2018).

A hiperatividade reflete uma construção multifacetada que abrange uma ampla gama de comportamentos infantis verbais e físicos, com episódios de excesso de movimento motor grosso formando um componente-chave como evidenciado por sua inclusão explícita em 4 dos 6 DSM-5 (APA 2013).

Medidas subjetivas como por exemplo, avaliações de sintomas e entrevistas clínicas são os índices mais frequentes no diagnóstico deste tipo de transtorno, embora as correlações com medidas diretas da atividade motora grossa nem sempre sejam tão explícitas (LEVY; SWANSON, 2001; RUBIA, 2018; RUBIA et al., 1999).

Algumas das características presentes neste tipo de transtorno são a dificuldade em fazer as coisas, tanto em casa quanto no ambiente escolar, problemas de convivência, tanto com adultos como com crianças. De maneira geral, o paciente não tem déficits intelectuais marcantes, distúrbios de pensamento ou distúrbios emocionais que serviriam como explicações para tais características e nem a família ou o ambiente representam grandes dificuldades que explicariam tais comportamentos (SWANSON et al., 2001).

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um condição cujo início geralmente é observado na infância e que submete o portador a sintomas prejudiciais de desatenção, impulsividade e hiperatividade (BERENQUER et al., 2018; SWANSON et al., 2001).



Ocorre em cerca de 5% das crianças e muitas vezes co-ocorre com outras condições, incluindo transtornos de humor, ansiedade, conduta, aprendizagem e transtornos por uso de substâncias. Estudos longitudinais mostram que dois terços dos jovens com TDAH continuarão a ter deficiências sintomas de TDAH na idade adulta. Pessoas com TDAH são em risco de uma ampla gama de deficiências funcionais: falha escolar, rejeição de pares, lesões devido a acidentes, comportamentos considerados criminosos, falha ocupacional, divórcio, suicídio e morte prematura (BERENQUER et al., 2018; RUBIA, 2018; RUBIA et al., 1999).

Embora muitos detalhes da fisiopatologia do TDAH sejam desconhecidos, estudos neuropsicológicos de neuroimagem implicam circuitos cerebrais regulando funcionamento executivo, processamento de recompensa, tempo e processamento de informação temporal (BARKLEY, 1997; LEVY; SWANSON, 2001).

A combinação de desatenção, hiperatividade e comportamento impulsivo em crianças foi reconhecido como uma síndrome desde o início do século XX, que remonta à descrição de Still em 1902 de crianças com "acentuada incapacidade de concentração e manutenção da atenção" e "volição inibitória" prejudicada (POLLAK et al., 2019; SWANSON et al., 2001).

O termo agora usado como um rótulo para esta síndrome, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), foi definido na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), publicado pela American Psychiatric Association. Nesta definição do DSM-IV, consta uma lista 18 comportamentos como base para o diagnóstico, os quais caem em dois domínios principais: desatenção e hiperatividade / impulsividade (LEWIS, 1996).

A identificação de um déficit cognitivo específico exclusivo para o TDAH tem sido evasivo. Alguns pesquisadores sugeriram que as deficiências das crianças com TDAH poderiam ser atribuídas à sua incapacidade de controlar seu comportamento, ao invés de um déficit estrutural de atenção propriamente dito. Outros concluíram que não há déficit de atenção no TDAH, mas em vez disso, o déficit central está na inibição comportamental (BERENQUER et al., 2018; ZHU; JIANG; JI, 2018).

Avanços no campo da neurociência cognitiva levaram a novos conceitos acerca da atenção e hiperatividade relacionados a circuitos cerebrais. Por



exemplo, Posner e Raichle's em sua teoria da rede neuroanatômica da atenção, definem esta capacidade a partir de conceitos de alerta (supressão de fundo ruído neural, a partir da inibição do esforço mental para estabelecer um estado de vigiância), orientação (mobilizando recursos neurais específicos em direção a uma fonte de estimulação sensorial), e controle executivo (coordenação de vários processos neuronais especializados capazes de detectar alvos, iniciando e interrompendo operações mentais, e resolução de conflitos entre as respostas). Cada uma dessas capacidades, com um circuito neural bem definido, os quais seriam especificamente: córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal e gânglios basais (LEVY; SWANSON, 2001; LOU, 1996; POLLAK et al., 2019).

Esta abordagem da neurociência cognitiva pode ser usada para restringir a definição de atenção, além de oferecer terminologia moderna para descrever seus componentes. Adicionalmente, a aplicação de três níveis de análise, sendo elas comportamental, cognitivo e neural pode fornecer novas percepções sobre o componente cognitivo desse transtorno (LEVY; SWANSON, 2001; ZHU; JIANG; JI, 2018).

Os critérios de diagnóstico do DSM-IV especificam o início de sintomas aos 7 anos de idade, mas na maioria dos casos os sintomas do TDAH estão presentes muito mais cedo. A deficiência tende a aumentar durante o período escolares fundamentais em resposta às demandas cognitivas e comportamentais do ambiente de sala de aula, e é quando a maioria dos diagnósticos são feitos (HOOGMAN et al., 2020; STEVENS et al., 2018).

Nessa idade, mais meninos do que meninas são reconhecidos e tratados TDAH (as proporções relatadas de homens e mulheres variam de 3: 1 a 9: 1), mas isso pode ser devido a vieses de referência relacionados a comportamentos perturbadores (agressão, oposição e desafio) que muitas vezes coexistem em meninos. Além disso, na maioria dos casos, os sintomas de TDAH diminuem com a idade, especialmente em relação ao domínio da hiperatividade e impulsividade. Quando os sintomas não produzem mais deficiência, o rótulo de diagnóstico muda para TDAH do tipo residual. Em cerca de um terço dos casos, os critérios completos ainda são atendidos na idade adulta, e em outro terço os sintomas estão presentes, mas em um nível de subliminar (ZHU; JIANG; JI, 2018).



### 2.1.1 A etiologia do TDAH

Estudos de imagem em humanos demonstraram que as doses terapêuticas de estimulantes bloqueiam mais da metade dos transportadores DA, notadamente aumentando a neurotransmissão DA no cérebro. Descobertas semelhantes foram obtidas em estudos animais, cujos resultados sugeriram que os estimulantes dados

em dosagens terapêuticamente relevantes aumentam os níveis de DA extracelular e são capazes de ativar os circuitos regulados por este neurotransmissor (DELA PEÑA; SHEN; SHI, 2021; HOOGMAN et al., 2020).

Dentro deste contexto, a sugestão que déficits de DA durante o desenvolvimento fetal poderiam estar relacionados à presença do transtorno. Alguns autores sugerem que este déficit poderia ocorrer devido a episódios recorrentes de hipóxia e hipotensão gestacionais, o que promoveria danos em neurônios de regiões específicas do cérebro, principais alvos para DA (DELA PEÑA; SHEN; SHI, 2021; HOOGMAN et al., 2020; STEVENS et al., 2018).

No início da década de 1990, vários grupos de pesquisa usaram técnicas de imagem para investigar a anatomia cerebral em grupos de crianças com TDAH comparada com crianças sem este transtorno. Foram observadas nestes estudos comparativos certas anormalidades em determinadas regiões cerebrais. Embora os grupos de crianças com TDAH tenham sido recrutados de ambientes clínicos muito diferentes por estes estudos, os resultados da pesquisa mostraram uma redução moderada, porém considerável no tamanho dos lobos frontais e gânglios da base (núcleo caudado e *globus pallidus*). Essa redução foi de cerca de 10% e, considerando que outros estudos já haviam relacionado anormalidades nestas mesmas localidades em adultos com TDAH, esta hipótese tem sido aceita como uma possível via para a compreensão da etiologia deste transtorno (DELA PEÑA; SHEN; SHI, 2021; HOOGMAN et al., 2020; STEVENS et al., 2018).

Outros estudos de imagem como tomografias por emissão de pósitrons realizadas durante repouso documentaram também a redução no fluxo sanguíneo e do metabolismo no corpo estriado e regiões frontais do cérebro. Estudos usando fluoreto de sódio marcado com flúor-18 como um marcador de síntese de DA no cérebro mostraram reduções significativas no córtex pré-frontal





em pessoas com TDAH em comparação com controles normais (STEVENS et al., 2018; ZHU; JIANG; JI, 2018).

Com isso, as principais hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia cerebral do TDAH e sua atividade neuronal envolvem, majoritariamente, estruturas como o córtex pré-frontal, o cerebelo, o corpo estriado, o córtex parietal inferior e o córtex cingulado dorsal anterior (DELA PEÑA; SHEN; SHI, 2021).

Diferentes trabalhos observaram redução do volume e do funcionamento da substância branca e cinzenta do cérebro de pacientes com TDAH, o que foram relacionados com funções de atenção, planejamento, cognitivo processamento e comportamento. Recentemente, o papel do córtex pré-frontal foi relatado como de extrema importância devido sua interconexão com outras áreas vitais, como núcleos caudados e cerebelo que, juntos, estão envolvidos na regulação da atenção e do comportamento (ARNSTEN; PLISZKA, 2011; CORTESE, 2012).

Também há descrições de trabalhos publicados na literatura da atividade e da redução de volume do córtex pré-frontal estudo, o que implica uma forte associação destas áreas para a etiologia do TDAH. Outro estudo também relatou o desenvolvimento consideravelmente mais lento do córtex pré-frontal em pacientes com TDAH, o qual pode variar em grau, o que foi relacionado à continuação desta condição na idade adulta (ARNSTEN; PLISZKA, 2011; SHAW et al., 2011).

Estudos recentes têm mostrado o desenvolvimento mais lento do córtex pré-frontal em adolescentes com controle de impulso mais fraco, indicando que é uma característica que pode estar associada à integridade da substância cinzenta (SHAW et al., 2011).

Os autores que discutem a ideia desta correlação do córtex pré-frontal com os sintomas de TDAH se baseiam no fato de que as funções biológicas desempenhadas pelo córtex pré-frontal são muito sensíveis às alterações neuroquímicas, especialmente das catecolaminas, norepinefrina e dopamina. Estas últimas estão relacionadas a papéis fundamentais na manutenção do humor, excitação e comportamento, sendo que condições de baixa excitação estão associadas com baixo disparo de células de norepinefrina, enquanto em situações de alerta requerem um disparo aumentado de norepinefrina e



dopamina e catecolaminas (ARNSTEN; PLISZKA, 2011; ASTON-JONES; RAJKOWSKI; COHEN, 2000; MATSUMOTO; HIKOSAKA, 2009).

Estudos animais também mostraram que os neurônios do córtex pré-frontal têm capacidade de manter informações específicas e usá-las posteriormente em situações em que há similaridades ambientais (GOLDMAN-RAKIC, 1995).

Outro aspecto importante do efeito da norepinefrina sobre aspectos cognitivos e comportamentais de humano está associado à enzima que sintetiza norepinefrina-dopamina beta hidroxilase, cuja baixa atividade está associada à função executiva deficiente, atenção insuficiente e impulsividade (KIELING et al., 2008).

Outro fator que embasa essa relação do córtex pré-frontal com o TDAH é que pacientes com lesões nesta região passam a apresentar sintomas semelhantes ao TDAH, como prejuízo na inibição comportamental, reversão de recompensa e memória de trabalho, dificuldade de concentração, distração fácil e impulsividade (MCLEAN et al., 2004), especialmente quando apresentadas no hemisfério direito.

Outra região cerebral que também vem sendo discutida como outra possível região funcional relacionada ao TDAH é o cerebelo que, tradicionalmente é considerada como centro de equilíbrio, alterações fisiológicas como a redução de seus lóbulos VI, VII, VIII, IX e X foram relatados em vários estudos (BUSSING et al., 2002; MCLEAN et al., 2004).

Alterações no Corpo estriado e seus núcleos da base como caudado, putâmen, *núcleo accumbens* e *globus pallidus*, que são estruturas consideradas vitais para a execução e regulação da atenção, ação e comportamento também vem sendo relacionadas aos sintomas do TDAH. Esta região é considerada a maior fonte de dopamina cerebral, o que sugere papel crucial no processo de estabelecimento da atenção. As conexões do estriado com o córtex pré-frontal são consideradas uma fonte chave de sinapses dopaminérgicas e têm sido descrito como tendo um papel no TDAH (DOUGHERTY et al., 2000).

Em pacientes com TDAH, já foram descritos na literatura tamanhos e volumes consideravelmente reduzidos destas estruturas em crianças (BUSSING et al., 2002; DOUGHERTY et al., 2000; OVERMEYER et al., 2001) e em pessoas adultas, ao passo que no *nucleus accumbens* e no córtex parietal inferior,





relacionado a funções cognitivas de atenção e linguagem, foram observados aumento no volume em pacientes com esta condição, o que estaria relacionado a uma desregulação do comportamento de recompensa e maior impulsividade (MAKRIS et al., 2007).

O córtex cingulado anterior dorsal é uma das áreas cerebrais envolvidas na cognição, controle motor e estado de excitação (PAUS, 2001) que, geralmente, estão prejudicados em pacientes com TDAH. Há trabalhos que mostram, através de neuroimagens funcionais, uma diminuição no volume e na espessura desta estrutura em pacientes com TDAH (DUNCAN; OWEN, 2000).

Dentro deste contexto, o TDAH tem sido associado à disfunção dopaminérgica no cérebro, particularmente nas regiões mesocortical, mesolímbica e também nas vias nigroestriatais devido ao fato de que perturbações nessas vias são conhecidos por causar comprometimento das habilidades cognitivas (DEL CAMPO et al., 2011).

Disfunção na via da dopamina mesocortical está associada com déficits cognitivos, enquanto a hipoatividade de via dopaminérgica mesolímbica é considerada como tendo um papel em déficits motivacionais observados em pacientes com TDAH. A via mesolímbica também é uma parte fundamental do circuito de recompensa que se apresenta prejudicada no TDAH. A via nigroestriatal dopaminérgica tem conexões com a substância nigra ao corpo estriado e é conhecido por desempenhar um papel fundamental na sinalização dopaminérgica envolvida no funcionamento cognitivo, bem como no controle de movimentos voluntários (VOLKOW et al., 2005).

As hipóteses atuais do envolvimento da dopamina na etiopatologia do TDAH sugerem que a diminuição da atenção, inquietação e aprendizagem prejudicadas observadas em pacientes com TDAH decorrem justamente dessa redução extracelular da dopamina devido ao aumento de sua recaptação (VOLKOW et al., 2005).

Um dos trabalhos que influenciaram esta hipótese mostrou que o metilfenidato, um psicoestimulante que atua como um inibidor de recaptação de dopamina, foi considerado eficaz na gestão do TDAH (VOLKOW et al., 2005).

Outro aspecto importante do envolvimento da dopamina no etiopatogenia do TDAH é o impacto dos polimorfismos genéticos que regulam a densidade dos transportadores de dopamina sobre a suscetibilidade de uma pessoa



desenvolver a doença. Alguns estudos relatam que o TDAH pacientes homocigotos para o alelo de 10 repetições do gene DAT pode ter problemas mais graves. Esses polimorfismos de genes foram, portanto, associados ao TDAH e pode causar disfunção ou expressão da dopamina transportadores, regulando assim os níveis extracelulares de dopamina (LOO et al., 2003; SCHMIDT et al., 2001).

A Noradrenalina também demonstrou desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia do TDAH, devido à ligação intrínseca da dopamina com a noradrenalina nas vias químicas. A dopamina é hidroxilada a noradrenalina pela enzima dopamina beta hidroxilase (SERGEANT et al., 2003).

### 3 CONCLUSÃO

A fisiopatologia do TDAH foi refinada ao longo dos anos, e os manuais clínicos agora concordam com a presença de sintomas específicos para este transtorno. Em um nível cognitivo, as anormalidades no desempenho neuropsicológico sugerem que crianças com TDAH são ineficientes no processamento de informações, resultando em desempenho lento e impreciso.

Avanços imagens cerebrais e biologia molecular começaram para revelar anormalidades cerebrais funcionais e bioquímicas associado ao TDAH, localizado predominantemente nas vias da dopamina e no córtex frontal, uma vez que estes circuitos regulam atenção, função executiva, motivação, inibição da resposta e atividade motora.

A diversidade e a especificidade de patologias cognitivas dificultam o diagnóstico e prognóstico de transtornos cognitivos e psiquiátricos como o TDAH. Por isso, é imprescindível que sejam realizados trabalhos que envolvam diversos profissionais e que usem metodologias padronizadas as quais possam ser comparadas com outros grupos de pesquisa.

O crescente interesse e disponibilidade de pesquisas neurocientíficas acerca do TDAH as quais apresentem evidências de neuroimagem, neuropsicologia, neurobiologia e computação psiquiátrica permitirão, em breve, a melhor compreensão e quantificação das vias neuronais comprovadamente relacionadas a estes quadros clínicos, permitindo a proposição de tratamentos mais eficazes e seguros.



## REFERÊNCIAS

ARNSTEN, A. F. T.; PLISZKA, S. R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 99, n. 2, p. 211–216, 2011.

ASTON-JONES, G.; RAJKOWSKI, J.; COHEN, J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. **Progress in brain research**, v. 126, p. 165–182, 2000.

BARKLEY, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. **Psychological bulletin**, v. 121, n. 1, p. 65, 1997.

BERENQUER, C. et al. Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. **Research in developmental disabilities**, v. 83, p. 260–269, 2018.

BUSSING, R. et al. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 3, n. 4, p. 216–220, 2002.

CORTESE, S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. **European journal of paediatric neurology**, v. 16, n. 5, p. 422–433, 2012.

DEL CAMPO, N. et al. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 69, n. 12, p. e145–e157, 2011.

DELA PEÑA, I.; SHEN, G.; SHI, W.-X. Droxidopa alters dopamine neuron and prefrontal cortex activity and improves attention-deficit/hyperactivity disorder-like behaviors in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 892, p. 173826, 2021.  
DOUGHERTY, D. D. et al. Dopamine-transporter density in patients with ADHD. **The Lancet**, v. 355, n. 9213, p. 1461–1462, 2000.

DUNCAN, J.; OWEN, A. M. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. **Trends in neurosciences**, v. 23, n. 10, p. 475–483, 2000.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Cellular basis of working memory. **Neuron**, v. 14, n. 3, p. 477–485, 1995.

HOOGMAN, M. et al. Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure. **Human brain mapping**, 2020.

KIELING, C. et al. The– 1021 C/T DBH polymorphism is associated with neuropsychological performance among children and adolescents with ADHD.



**American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 4, p. 485–490, 2008.

LEVY, F.; SWANSON, J. M. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 504–511, 2001.

LEWIS, G. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. By the American Psychiatric Association. (Pp. 886; £ 34.95.) APA: Washington, DC. 1994. **Psychological Medicine**, v. 26, n. 3, p. 651–652, 1996. LOO, S. K. et al. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 42, n. 8, p. 986–993, 2003.

LOU, H. C. Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. **Acta Paediatrica**, v. 85, n. 11, p. 1266–1271, 1996.

MAKRIS, N. et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Cerebral cortex**, v. 17, n. 6, p. 1364–1375, 2007.

MATSUMOTO, M.; HIKOSAKA, O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. **Nature**, v. 459, n. 7248, p. 837–841, 2009.

MCLEAN, A. et al. Characteristic neurocognitive profile associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychological medicine**, v. 34, n. 4, p. 681–692, 2004.

OVERMEYER, S. et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. **Psychological Medicine**, v. 31, n. 8, p. 1425, 2001.

PAUS, T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. **Nature reviews neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 417–424, 2001. POLLAK, Y. et al. Risk-taking behavior in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A review of potential underlying mechanisms and of interventions. **Current psychiatry reports**, v. 21, n. 5, p. 1–11, 2019.

RUBIA, K. et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 891–896, 1999.

RUBIA, K. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its clinical translation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 12, p. 100, 2018.

SCHMIDT, L. A. et al. Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. **Psychiatric genetics**, v. 11, n. 1, p. 25–29, 2001.



SERGEANT, J. A. et al. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 7, p. 583–592, 2003.

SHAW, P. et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 2, p. 143–151, 2011.

STEVENS, M. C. et al. Functional neuroimaging evidence for distinct neurobiological pathways in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 3, n. 8, p. 675–685, 2018.

SWANSON, J. et al. Genes and attention-deficit hyperactivity disorder. **Clinical Neuroscience Research**, v. 1, n. 3, p. 207–216, 2001.

VOLKOW, N. D. et al. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1410–1415, 2005.

ZHU, Y.; JIANG, X.; JI, W. The mechanism of cortico-striato-thalamo-cortical neurocircuitry in response inhibition and emotional responding in attention deficit hyperactivity disorder with comorbid disruptive behavior disorder. **Neuroscience bulletin**, v. 34, n. 3, p. 566–572, 2018.