



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

AMANDA TEIXEIRA GONÇALVES

**POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À MEMÓRIA DE TRABALHO COMO FATORES
PRESUNTIVOS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA

2023

AMANDA TEIXEIRA GONÇALVES

**POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À MEMÓRIA DE TRABALHO COMO FATORES
PRESUNTIVOS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Delta do Parnaíba-UFDPar,
como requisito obrigatório para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

PARNAÍBA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde Serviço de
Processamento Técnico

G635p Gonçalves, Amanda Teixeira

Polimorfismos associados à memória de trabalho como fatores presuntivos no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] Amanda Teixeira Gonçalves. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

1. TDAH. 2. Transtorno. 3. Polimorfismos. 4. Memória de Trabalho. 5. Genes. 6. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. I. Título.

CDD: 616.89

AMANDA TEIXEIRA GONÇALVES

**POLIMORFISMOS ASSOCIADOS À MEMÓRIA DE TRABALHO COMO FATORES
PRESUNTIVOS NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Delta do Parnaíba-UFDPAr, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto (orientador)

M.Sc. Alice Silva Mendes

B.Sc. Romério de Oliveira Lima Filho

Dedico esse trabalho à minha versão mais nova, de 17 anos, que desde o primeiro dia da graduação se preocupava antecipadamente com esse momento. Ele chegou, minha cara, e nós conseguimos.

AGRADECIMENTOS

A princípio, agradeço imensamente o suporte emocional do meu parceiro Lorenzo, que esteve presente durante toda a minha jornada na graduação: desde a aprovação no vestibular até as noites em claro de estudo e os momentos difíceis escrevendo o presente trabalho.

Agradeço o apoio e o empenho de minha mãe Adriana em me proporcionar os meios para essa conquista e comemorar comigo cada nova etapa iniciada. Durante todo esse processo, seu amor incondicional foi e é muito mais legítimo do que eu imaginava antes; e sou eternamente grata por ter me permitido descobrir a verdade. Sou grata à sua coragem para enfrentar circunstâncias adversas, e por ter escolhido usar essa virtude comigo por tantas vezes, desde o início da minha história.

Agradeço a meus irmãos Henrique, Gabriel e Antonella por serem por vezes a única motivação que me mantinha firme para não desistir. A minha conquista é por eles, e espero que eu lhes dê orgulho tanto quanto eles me dão apenas por existirem.

Minha gratidão eterna à minha falecida madrastra “Tininha”, que tenho certeza de que esteve presente nos últimos anos me protegendo como pôde. Tê-la conhecido e perdido durante a minha formação me ensinou muito sobre amor e finitude num momento decisivo. Ao final do dia, ambas as sensações me guiaram para valorizar cada experiência genuína e extrair o máximo de todas as oportunidades que possam engrandecer-me em algum aspecto; seja em conhecimento, seja em humanidade.

Minha formação não seria completa se não fosse possível me inspirar pelo exemplo de profissionais que almejo chegar perto de ser um dia. Desse modo, manifesto constantemente ao universo minha gratidão pela Prof^ª. Dra. Renata Canalle por todo o conhecimento compartilhado, da maneira mais íntegra e fascinante que eu tive o prazer de experienciar durante a faculdade. Desde seus olhos que reluzem numa feição de encanto ao falar sobre Genética, até à humildade e dedicação impecáveis com sua profissão; cada detalhe na atuação da Prof^ª. Renata é um espetáculo a ser presenciado, e no meu caso, a ser reproduzido como modelo.

RESUMO

Com avanços em estudos comportamentais e genômicos, o espectro(?) neurodiverso humano é explorado. E este estudo busca, a partir da análise sistemática da literatura, explorar o papel da influência genética na memória de trabalho (MT) de pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), sobretudo sob ação de polimorfismos genéticos, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Nota-se uma conexão relevante entre o TDAH e deficiências na MT, ligadas a variações genéticas. Entender como estas variações podem afetar a MT nestes pacientes faz-se conveniente com o propósito de aprimorar e acrescentar novas abordagens diagnósticas para o transtorno. Nesse sentido, orienta-se também a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que dependem do diagnóstico para iniciar o tratamento adequado. A abordagem atual, subjetiva e estereotipada, prejudica pacientes e estudos. Esta pesquisa bibliográfica utilizou o acrônimo PICOS, abordando participantes, intervenção, controle, desfecho e tipos de estudos para embasar a investigação metodológica e precisa sobre o tema. Os artigos encontrados com os descritores nas bases de dados somaram 190, e após as etapas de exclusão, 40 artigos foram selecionados para a revisão. Os genes com maior consistência de resultados foram *DAT1* (polimorfismo de repetição em tandem DAT1 3' UTR 10R/10R mais consistente com os quadros de hiperatividade), *COMT* (homozigoto Val/Val com menor desempenho na MT nos grupos de TDAH), *SNAP25* (crianças homozigotas TT da variante rs3746544 apresentaram diminuição significativa de atividade cognitiva em regiões de atuação da MT) e *DRD4* (em homozigotos TT, a conectividade funcional entre regiões de atividade de MT diminuiu, indicando fragilidade nessa rede de processamento e maior suscetibilidade a desenvolver disfunções cerebrais e/ou se adaptar menos a elas). Os achados deste estudo evidenciam o potencial presuntivo que alguns marcadores biológicos, como os polimorfismos de genes codificadores de proteínas atuantes no sistema nervoso central podem desempenhar e futuramente facilitar o acesso da família de pacientes que convivem com TDAH sem diagnóstico e também estimar a herdabilidade do transtorno em sua linhagem familiar.

Palavras-chave: Polimorfismos. Memória de trabalho. TDAH. Genes.

ABSTRACT

With advancements in behavioral and genomic studies, the neurodiverse human diversity is explored, and this study aims to investigate the role of genetic influence on working memory (WM) in patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), particularly under the action of genetic polymorphisms, such as SNPs (single nucleotide polymorphisms). A relevant connection between ADHD and WM deficits linked to genetic variations is observed, and comprehending how these can affect WM in these patients is expedient to enhance and introduce novel diagnostic approaches for the disorder, aiming to ameliorate the quality of life for patients dependent on accurate diagnosis to initiate proper treatment. The current subjective and stereotyped approach hampers patients and studies. The research employs the acronym PICOS, encompassing participants, intervention, control, and outcome, to underpin the methodical and precise investigation of the subject. The articles retrieved from databases using the descriptors totaled 190, and after exclusion steps, 40 articles were selected for review. Genes yielding consistent outcomes included *DAT1* (10R/10R homozygotes of DAT1 3' UTR more consistent with hyperactivity profiles), *COMT* (Val/Val homozygotes with poorer WM performance in ADHD groups), *SNAP25* (children homozygous for rs3746544 variant TT displayed significantly reduced cognitive activity in WM-involved regions), and *DRD4* (TT homozygotes exhibited decreased functional connectivity between WM-associated regions, indicating processing network fragility and higher susceptibility to brain dysfunction and/or adaptation deficits). The findings of this study underscore the potential presumptive role that certain biological markers, such as polymorphisms in genes encoding proteins acting in the central nervous system (CNS), can play, potentially facilitating access for families of undiagnosed ADHD patients, and estimating the heritability of the disorder in their familial lineage.

Keywords: Polymorphisms. Working Memory. ADHD. Genes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos a serem catalogados.....	29
Figura 2: Diagrama de distribuição dos desenhos epidemiológicos dos estudos a serem tabulados.....	30
Quadro 1: Principais genes encontrados na associação entre memória de trabalho e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia PICOS para delinear pergunta da pesquisa.....	25
Tabela 2: Critérios de elegibilidade durante análise de título.....	26
Tabela 3: Critérios de elegibilidade durante análise de resumo.....	26
Tabela 4: Artigos encontrados nas bases de dados explicitadas, com os respectivos DeCS/MeSH.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	Córtex cingulado posterior
CDT	Criança de desenvolvimento típico
CF	Conectividade funcional
CFL	Conectividade funcional local
CFLA	Conectividade funcional de longo alcance
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DMTS	<i>Delayed-match-to-sample</i>
DSM-5	Quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EF	Funções executivas
GFS	Giro frontal superior
GOM	Giro occipital médio
mPFC	Córtex pré-frontal medial bilateral
MT	Memória de trabalho
MTA	Teste de Memória de Trabalho Auditiva
MTV	Teste de Memória de Trabalho Visual
oIFG	Giro frontal orbital inferior
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RAD	Rede de atenção dorsal
RMP	Rede de modo padrão
rSFG	Giro frontal superior rostral
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDT	Teste de desequilíbrio de transmissão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	16
2.2 Memória de trabalho no TDAH	18
2.2.1 Métodos de avaliação da MT	20
2.3 Polimorfismos em genes de regulação da MT	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivos gerais	24
3.2 Objetivos específicos	24
4. METODOLOGIA	25
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	36
6.1 <i>DAT1</i>	36
6.2 <i>COMT</i>	38
6.3 <i>SNAP-25</i>	40
6.4 <i>DRD4</i>	42
6.5 <i>DRD1, DRD2, ADGRL3 e CDH13</i>	44
6.6 <i>MAOA, GRIN2A, GRIN2B, CADM1 e CADM2</i>	45
6.7 <i>SLC6A3, CHRNA4, BNDF</i> e demais genes	47
6.8 Associações positivas	48
7. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	52

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma condição neurobiológica de etiologia multifatorial, apesar da forte relação de hereditariedade entre parentes de primeiro grau. O grau de herdabilidade, segundo meta-análises com estudos de gêmeos idênticos, varia entre 77 a 88% (Faraone, 2019). Sob essa ótica, semelhante a outros transtornos de natureza psiquiátrica, a contribuição do aspecto genético faz-se substancial; atrelados a fatores ambientais predisponentes, genes de susceptibilidade e sua interação com o meio podem delinear a evolução ou não do quadro clínico. Para Bierderman *et al.* (1995), associação positiva foi observada entre a exposição de fatores adversos somados - a exemplo de classe socioeconômica vulnerável e estresse matrimonial em ambiente doméstico -, e o risco aumentado de desenvolvimento de TDAH em crianças.

Na perspectiva de etiologia multifatorial, a heterogeneidade fenotípica do TDAH também constitui traço marcante a se considerar na prática clínica. De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (APA, 2014), dividem-se em três as apresentações clínicas fundamentais - predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado - de forma que esses perfis possam flutuar entre as características basais ao longo do desenvolvimento. Nesse sentido, as manifestações sintomatológicas no indivíduo adulto podem se assemelhar à de outras esferas psiquiátricas, como alterações de humor e de ansiedade, e revelam uma gama de situações, como dificuldade na realização de tarefas, problemas de gestão financeira e maior chance de conflitos interpessoais (Volkow; Swanson, 2013).

No espectro de alterações cognitivas advindas do TDAH, percebe-se a associação entre o transtorno e déficits de larga escala na memória de trabalho (MT) de indivíduos acometidos. Para Kofler *et al.* (2018), a covariância entre essas lacunas de execução e os sintomas comportamentais do TDAH é significativa longitudinal e experimentalmente. Conceitua-se então MT como a capacidade cognitiva de retenção de informações a curto prazo, podendo assim sustentar processos cognitivos operacionais, e que integra eixos de compreensão fonológica, visual e de operacionalização executiva a fim de orientar o comportamento (Baddeley, 2003).

Retomando o aspecto genético do transtorno, a biologia molecular desempenha papel fundamental no delineamento de possíveis variações genéticas que afetam o funcionamento dos

recursos de aprendizagem e conseqüente prejuízo na adaptação ao meio social. Suas contribuições atreladas ao refinamento dos estudos comportamentais e do aprimoramento de diretrizes diagnósticas que permitem abranger a multiplicidade de perfis com TDAH (Nardi; Quevedo; Silva, 2015).

As variações genéticas podem ocorrer em diversos pontos da sequência de DNA e em maior ou menor tamanho, a depender do número de bases nitrogenadas alteradas, sendo responsáveis pelas mutações que permitem a diversidade genética da espécie humana. Os polimorfismos são duas ou mais variações de uma sequência específica de DNA que podem se manifestar em diferentes indivíduos e/ou populações, sendo a mais comum a variação em nucleotídeo único ou *single-nucleotide polymorphism (SNP)*. Para categorizar-se como polimorfismo, a frequência da variante na população a ser estudada deve ser superior a 1% dos alelos que compõem essa população (Nussbaum; McInness; Willard, 2016).

A variação em várias sequências de DNA repetitivas, como minissatélites, também são mutações possíveis e são denominadas polimorfismos longos. O polimorfismo genético isolado usualmente não corrobora em fenótipo clínico, mas é passível de servir como fator predisponente de maior ou menor grau de associação (Vieira, 2011).

A presente pesquisa, portanto, converge com o compromisso de redução dos danos dos pacientes com TDAH causados pelo diagnóstico inacessível. Considerando-se os métodos atualmente adotados para diagnóstico de TDAH, nota-se um processo complexo e muitas vezes impreciso para os médicos e psicólogos que acompanham esses pacientes, se tratando de testes majoritariamente subjetivos, entrevistas com familiares, acompanhamento de histórico escolar e observação empírica (Calegari, 2002).

Sabe-se que a espécie humana é diversa em muitos aspectos e, principalmente, nos que dizem respeito a manifestações comportamentais e funcionamento cognitivo. A manutenção de um modelo estereotipado de sintomatologia, sem que outras manifestações sejam conclusivas para o diagnóstico adequado, prejudica os estudos epidemiológicos, o acolhimento dos pacientes que precisam do tratamento e a eficácia do tratamento utilizado (Camilo, 2014)

Utilizou-se de revisão sistemática para avaliar qualitativamente as evidências científicas que delineiam paralelos entre os polimorfismos e sua efetividade em modular a MT em pacientes com TDAH, dada a seriedade do diagnóstico precoce e preciso de transtornos do neurodesenvolvimento para o paciente acometido.

Ainda assim, o presente estudo trata-se de uma visão não imediatista acerca dos métodos diagnósticos de TDAH, uma vez que exames genéticos ainda são extremamente inacessíveis para o público; porém, propõe uma nova perspectiva para os transtornos do comportamento, em foco o TDAH, por ser uma manifestação neurodivergente muito negligenciada e por vezes desacreditada. Tratando-se de uma condição de natureza neurobiológica, faz-se útil para o paciente a adesão de marcadores biológicos na abordagem clínica do TDAH.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Os transtornos do neurodesenvolvimento compõem um conjunto de condições iniciadas ainda na infância, e que se caracterizam por déficits no desenvolvimento neurocognitivo, desde limitações mais brandas e específicas até debilitações extensas no funcionamento humano, resultando em comprometimento do funcionamento psicológico, social, acadêmico e profissional (Dall’Aglia *et. al*, 2018). O TDAH lidera esse grupo em prevalência afetando cerca de 5% da população infantil, e destas, cerca de 65% ainda manifestam a sintomatologia até a vida adulta (Srivastav; Walitza; Grünblatt, 2017).

O crescimento recente na prevalência do transtorno estimula questionamentos acerca da sua etiologia, epidemiologia e abordagens clínicas utilizadas no diagnóstico e tratamento vigentes, não podendo, porém, o aspecto social de maior conscientização frente a uma cultura de subnotificação da condição ser ignorado como fator impulsionador desse acréscimo (Dall’Aglia *et. al*, 2018).

Os principais sintomas do TDAH se concentram em três grandes eixos: desatenção, impulsividade e hiperatividade (Grimm; Kranz; Reif, 2020). Os pacientes são avaliados de acordo com o agravo generalizado ou parcial nas diferentes áreas da vida, os quais convergem para três padrões de manifestações estabelecidas na clínica: predominantemente desatento; predominantemente hiperativo e impulsivo; e do tipo misto, com predominâncias equivalentes (Couto; Melo-Junior; Gomes, 2010).

Pacientes acometidos apresentam riscos elevados de fracasso acadêmico e profissional, rejeição social, acidentes, violação das leis, divórcio, suicídio e morte precoce. Os circuitos cerebrais responsáveis pela regulação das funções executivas, dos sistemas de recompensa, da percepção de tempo e do processamento de informações são os alvos de estudos neurofisiológicos e de neuroimagem que visam a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos do TDAH, uma vez que ainda não foram esclarecidos detalhadamente. A apresentação clínica diversa dos pacientes com TDAH, seja na infância ou na maturidade, sugere uma forte heterogeneidade na etiologia (Castro; Lima, 2018).

De acordo com a metanálise de Faraone e Larsson (2019), estudos realizados com gêmeos concluem que a herdabilidade do TDAH é estimada entre 77 e 88%, porcentagem esta similar a outros transtornos do neurodesenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Austista. Ademais, aberrações cromossômicas são frequentemente encontradas em pacientes diagnosticados com TDAH e outros transtornos no desenvolvimento, já existindo, portanto, uma correlação conhecida dessas mutações como hipótese etiológica (Grimm; Kranz; Reif, 2020).

Sob essa lógica, por ser uma condição que abrange diversos espectros de manifestações clínicas, atualmente o Ministério da Saúde do Brasil toma por referencial a Classificação Internacional de Doenças edição nº 10 (CID-10), apesar de os critérios de diagnóstico do TDAH levantados pelo DSM-5 (2013) serem mais atualizados. Os requisitos estabelecidos pela CID-10 demandam que a desatenção excessiva, a hiperatividade e a impulsividade se manifestem em diversas situações durante um período mínimo de seis meses, estando presentes antes dos seis anos de idade.

Em contraste, de acordo com o DSM-5, tais características podem ser identificadas até os 12 anos. Adicionalmente, é necessário observar algumas limitações resultantes desses sintomas em dois ou mais cenários distintos (lar, escola e ambiente clínico. Também é essencial que ocorra um impacto clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional (Brasil, 2022).

Ao deparar-se com uma suspeição clínica de TDAH, o profissional da saúde pode se utilizar de diversos instrumentos avaliativos e padronizados - a exemplo do questionário SNAP IV - que buscam legitimar sua conduta, servindo também como medida de seguimento para avaliar se as intervenções propostas (medicamentosas, comportamentais, escolares e cognitivas ou sociais) estão sendo bem-sucedidas ou se precisam ser repensadas (Marcon; Sardagna; Schussler, 2016). Outrossim, de uso exclusivo pelo psicólogo, a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, atualmente na quarta edição (WISC-IV) é um importante instrumento clínico para avaliação da capacidade intelectual e como se configura a memória procedural de infantes e adolescentes entre 6 a 16 anos (CFP, 2017).

Dentre os meandros de reconhecimento e investigação do possível quadro de TDAH, faz-se necessário manter em mente diagnósticos diferenciais que podem se assemelhar, a exemplo de: transtorno de ansiedade generalizada; transtorno obsessivo-compulsivo; transtorno

bipolar I e II; disfunção tireoidiana; transtorno opositor-desafiador, entre outras entidades clínicas (Brasil, 2022).

Faz-se necessário que o acompanhamento e seguimento do TDAH, tal qual sua abordagem, se constitua com um olhar multidisciplinar, de forma a permitir o diálogo entre os âmbitos médico, psicopedagógico, fonoaudiológico, neurológico e de socialização (Effgem *et al.*, 2017). Sob a óptica do estudo previamente citado, neuropediatras, psicólogos, educadores e fonoaudiólogos são centrais e figuras de intercâmbio e construção de uma melhor qualidade de vida desse paciente. Apesar disso, o artigo reconhece que a fragilização da rede de saúde pública reduz a quantidade de profissionais disponíveis para um seguimento clínico mais adequado, o que pode centralizar o acompanhamento do quadro apenas na figura médica.

2.2 Memória de trabalho no TDAH

A MT é a capacidade de manter e manipular informações temporariamente na mente, sendo essencial para tarefas cognitivas complexas. Em contraste com a memória de longa duração, essa capacidade é um componente das funções executivas que armazena e retém temporariamente a informação enquanto uma determinada tarefa está sendo realizada (Piper, 2014). Nesse sentido, pela complexidade de atividades cognitivas em execução simultânea durante determinada tarefa, percebe-se uma segmentação clássica dos componentes que fundamenta a memória procedural.

Dentre os modelos utilizados para a descrição de como funciona e se subdivide a MT, o modelo de Baddeley, fundamentado em 2007, é o mais proveitoso e de maior suporte empírico na literatura para TDAH, haja vista que potencializa a compreensão de como os déficits podem se manifestar e as limitações de terapêuticas possíveis para uma MT acometida pelo transtorno.

Para Baddeley (2007), a MT diz respeito a quatro componentes funcionais distintos entre si: (a) a porção central e executiva, responsável por agir sobre a informação armazenada na memória de curto prazo; (b) memória fonológica de curto prazo, cuja atuação é sobre armazenamento temporário e repetição de informação verbal, auditiva e linguística; (c) memória visuo-espacial de curto prazo, que provém armazenamento de informação temporária visual e espacial que não podem ser reproduzidas pelo código verbal e (d) o *buffer* episódico. Este é

responsável pela integração de informações fonológicas, visuais e espaciais que adentram a mente, sejam as informações provenientes do meio externo ou da própria memória de longo prazo.

Quanto à heterogeneidade das manifestações do TDAH, os processos de neuromodulação da plasticidade, migração e adesão celular e sinalização intracelular estão intimamente envolvidos em grupos específicos de genes já delimitados e que co-participam em uma interação entre genética e fatores ambientais.

Em Cristino *et al.* (2014), foi descrito um modelo em que 13 módulos genéticos determinantes para TDAH e outras síndromes neuropsiquiátricas não apresentavam distribuição equânime, de forma que regiões sobre o transporte mediado por vesículas mostrava apresentação exacerbada no transtorno supracitado. Outrossim, para Dudley *et al.* (2011), faz-se necessário observar que mudanças, por mais sutis que sejam, em quaisquer desses parâmetros, podem alterar o desenvolvimento neurocognitivo de indivíduos a ponto de potencializar transtornos de natureza psiquiátrica.

Sob a ótica de repercussões na seara cognitiva, a associação entre TDAH e amplos prejuízos na MT é recorrente de forma que, para Kofler *et al.* (2018), as evidências associam que a MT e seus respectivos déficits apresentam covariância com o tipo de sintomatologia comportamental apresentada durante as circunstâncias.

Dentre as regiões cerebrais que são responsáveis pela rede neural da MT, destacam-se o córtex pré frontal, na porção dorsolateral; o córtex anterior cingulado e o córtex parietal (Chai; Abd Hamid; Abdullah, 2018). Estudos de imagiologia cerebral em pessoas acometidas pelo TDAH revelam disfunção nas vias dopaminérgicas envolvidas na atenção, na função executiva e nos sistemas de motivação-recompensa, além de alterações em vias noradrenérgicas responsáveis principalmente pela memória de execução (Cortese *et al.*, 2012).

O desenvolvimento neurocognitivo está intrinsecamente atrelado às habilidades de processamento, armazenamento e catalogação de informações. Nesse sentido, o aprimoramento da capacidade de resolução de problemas já é notoriamente estruturado desde os primeiros anos de sua infância. À medida que o desenvolvimento progride, há um aprimoramento em todo funcionamento cognitivo da criança (Reiznick *et al.*, 2004).

Gathercole e Baddeley (1993 *apud* Uehara; Landeira-Fernandeza, 2010) relataram que o marco do desenvolvimento inicial da MT é o aumento da capacidade de operar eficazmente e a

velocidade de processar informações. Ou seja, as crianças começam a lidar com informações mais rapidamente e de maneira automática, além de usar mais estratégias para resolver problemas. À medida que a criança se desenvolve, as informações são processadas de forma cada vez mais ágil e natural, permitindo lidar com várias informações ao mesmo tempo. Esse estímulo cognitivo, portanto, impulsiona seu aprendizado e caracteriza a alta taxa de absorção de informações dessa fase.

2.2.1 Métodos de avaliação da MT

No espectro de instrumentos que buscam avaliar o desempenho de memória procedural, faz-se necessário observar primariamente a relevância dessa análise na reverberação neuropsicológica como um todo do sujeito; a MT é o fundamento para integração e utilização de informações para processos cognitivos operacionais e, para além disso, na fundamentação do eixo ensino-aprendizagem e na gestão dos conhecimentos adquiridos (Menezes; Godoy; Seabra, 2009; Miranda *et al.*, 2006).

Quando se trata das pesquisas sobre variações entre pessoas, Daneman e Carpenter (1980) indicam que a capacidade da MT é única para cada indivíduo, e essa capacidade varia conforme as exigências da tarefa em questão. Logo, a avaliação da capacidade resolutiva individual exige um parâmetro que possa quantificar a habilidade de processamento e retenção de informações em curto prazo na MT.

Nessa conjuntura, uma das principais métricas utilizadas para avaliação da MT é o quão apto um elemento qualquer – seja palavra, frase ou recurso fonológico – pode ser armazenado e evocado pela MT mediante estímulo, reforçando assim sua dupla função de processamento e armazenamento de conhecimento (Rigatti *et al.*, 2017).

Testes como o *digit span* e *word span* podem ser localizados como mais simples na escala de avaliação; são compostos por uma linha de elementos expostos ao usuário do teste sequenciados a serem evocados em ordem de apresentação – reforçando assim a avaliação da memória de curto prazo (Engle, 2010). Ao adicionar tarefas como a leitura ou realização de operações aritméticas, os testes são categorizados como *complex span tests* (Rigatti *et al.*, 2017).

Sob essa óptica, vale ressaltar que, no Brasil, observa-se uma escassez de pesquisas e

instrumentos, que avaliem esses aspectos (Andrade; Santos; Bueno, 2004). Apesar disso, testes adaptados para a realidade brasileira como o Teste Consciência Fonológica: Instrumento de Avaliação Sequencial, de Moojen *et al.* (2003) são importantes para avaliar a consciência fonológica - componente fundamental na estruturação da MT. O resultado do estudo sugere que a percepção fonológica da palavra exposta no teste e sua respectiva pronúncia sejam intimamente relacionada com o processo paralelo de análise, síntese e armazenamento das informações obtidas para a realização de uma atividade mental específica- nesse caso, a compreensão do discurso e do código linguístico.

Capovilla *et al.* (2008) tomou como eixo de sua investigação as possíveis reverberações entre o desenvolvimento da MT e o desempenho em 389 crianças do ensino fundamental, com variação de idade entre 6 a 10 anos. Para a triagem e aplicação da pesquisa, dois instrumentos de avaliação dos componentes fonológico e visual da MT foram aplicados, ambos desenvolvidos por Primi (2002). Nesse contexto, o aspecto auditivo constitui-se na apresentação sequencial de elementos e posterior repetição desses na ordem em que foram expostos. Outrossim, o componente visual é avaliado mediante a exposição de um determinado elemento gráfico que simboliza uma determinada direção e o participante deve reproduzir o movimento para a direção exposta; o usuário do teste é interrompido caso erre cinco vezes consecutivas, tanto no componente visual quanto auditivo (Capovilla *et al.*, 2008).

Além disso, a crescente utilização da neuroimagem na percepção da MT, seja na percepção do processamento visual (Emch; Bastian; Koch, 2019), seja na investigação de consciência fonológica na compreensão de idiomas e sua modulação de acordo com as horas de sono de cada indivíduo (Fafrowicz *et al.*, 2023), permite uma melhor investigação de como as dinâmicas de armazenamento e processamento da memória procedural se relacionam com a arquitetura neural e as redes de associação corticais. Ferramentas como a ressonância magnética e o PET *scan* atualmente configuram-se como veículos de melhor assimilação entre os conceitos neurocognitivos e o dinamismo entre a percepção instantânea da evocação da MT (Clark *et al.*, 2000).

2.3 Polimorfismos em genes de regulação da MT

A MT é mantida por interações paralelas de diferentes regiões cerebrais, dentre as quais está uma modulação sináptica dopamina-dependente dos circuitos fronto estriatais mediada por ativação do gene *DRD1* e sinalização do *DRD2* (Cristiano *et al.*, 2021). Em Söderqvist *et al.* (2013), foram mapeadas 256 crianças com idades entre 7 e 19 anos, as quais foram submetidas à genotipagem para 13 polimorfismos de nucleotídeo único situados dentro ou próximos a oito genes candidatos previamente associados ao processo de aprendizado: *COMT*, *SLC6A3 (DAT1)*, *DRD4*, *DRD2*, *PPP1R1B (DARPP32)*, *MAOA*, *LMX1A* e *BDNF*. Ao final dessa investigação, detectou-se participação majoritária do receptor de *DRD2* na modulação da plasticidade cognitiva.

Concomitantemente, alterações observadas na via dopaminérgica podem ser atribuídas às alterações presentes nos genes responsáveis pela regulação ou execução dos seus circuitos. Karalija *et al.* (2021) e Nemmi *et al.* (2018), em estudos experimentais, encontraram melhor performance da MT associada ao polimorfismo rs40184 do gene *DAT1*, transportador de dopamina, indicando assim um mecanismo neurofisiológico no qual há interação parcial da MT com a neuroplasticidade.

Anteriormente, Diaz-Asper *et al.* (2008) e Aguilera *et al.* (2008) conduziram estudos nos quais foram observadas disfunções na MT combinadas ao polimorfismo 158Val/158Val no gene *COMT*, referente à enzima catecol-O-metiltransferase que degrada neurotransmissores catecolaminérgicos. Já Wilkość *et al.* (2010) observaram disfunção na presença do polimorfismo 158Val no mesmo gene.

Vários estudos indicam certa convergência sobre a forte interação de polimorfismos encontrados nos genes *DRD1* e *DRD4* e a diminuição da performance da MT, entre outras funções executivas (de Andrade; da Silva; Schuch, 2011). Rybakowski *et al.* (2003) encontrou disfunção da MT na presença do polimorfismo 66Met do gene *BDNF*, apesar de Lee *et al.* (2007) posteriormente não ter chegado às mesmas conclusões, evidenciando a necessidade de pesquisas mais recentes acerca dessa variação. Já em Brooks *et al.* (2014), o polimorfismo funcional do *BDNF* influencia o volume cerebral em regiões associadas à memória e regulação do controle sensorimotor, sendo que o alelo Met rs6265 apresenta potencialmente maiores benefícios para essas funções em indivíduos idosos.

Além disso, torna-se imprescindível mencionar as tecnologias utilizadas para detecção e

investigação dos polimorfismos gênicos, que já apresentam histórico de desenvolvimento técnico há algumas décadas. Em Ota *et al.* (2007), para pesquisa dos SNP, descreve-se a utilização da técnica de PCR-RFLP - *restriction fragment length polymorphism* -, que consiste na identificação de variações genética com a utilização de enzimas de restrição para produzir fragmentos de DNA de interesse para estudo (Jarcho, 1994). Ainda no enejo de Ota *et al.* (2007), a efetividade da técnica fundamenta-se na possibilidade de planejamento de primers específicos que conduzem a atividade das enzimas de restrição que irão segmentar o fragmento de interesse. Sob essa óptica, o estudo aborda que *softwares* e ferramentas *online* estão disponível para projeção de primers únicos para diferentes sequências genômicas de interesse.

Em seguida, o segmento é digerido por endonucleases e destacado por meio de eletroforese em gel, utilizando-se de brometo de etídio. A técnica descrita no estudo constitui-se como uma metodologia acessível, de baixo custo, elevada reprodutibilidade e com relativa rapidez nos resultados - cerca de 1 dia.

Paralelamente, com as inovações no campo da genética molecular e sequenciamento gênico, Qi *et al.* (2014) já categoriza que novas ferramentas já são utilizadas para o mapeamento de diversos SNPs dentro do contexto agrícola e de Engenharia genética, a exemplo do Sequenciamento de próxima geração. A tecnologia consiste no processamento paralelo massivo de DNA; os fragmentos curtos a serem processados possuem cerca de 50 a 300 nucleotídeos de comprimento. Dessa forma, a capacidade de processamento de informações gênicas aumenta de modo exponencial, o que favorece uma maior especificidade e maior amplitude de estudo dos polimorfismos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Avaliar a produção científica acerca da atuação de polimorfismos na modulação da MT e suas repercussões como fatores conjunturais do TDAH.

Medir a qualidade da informação no delineamento de hipóteses sobre o papel efetor dos mecanismos genéticos na variabilidade comportamental dos indivíduos.

3.2 Objetivos específicos

- a) Identificar os mecanismos e repercussões de polimorfismos decisivos e de forte correlação com a predição do efeito sobre zonas corticais reguladoras do comportamento, essenciais na apresentação do TDAH;
- b) Analisar o aspecto genético e hereditário atrelado ao TDAH, de forma a facilitar o diagnóstico e ampliar o conhecimento da população sobre a condição;
- c) Reforçar a legitimidade do diagnóstico perante a comunidade, haja vista a permanência de estigmas e inquietações que afetam a qualidade de vida e os meandros biopsicossociais de populações neurodivergentes.

4. METODOLOGIA

Para fundamentação de uma investigação metodológica e minuciosa sobre o assunto, parte-se a linha de raciocínio a partir da formulação da pergunta de pesquisa. Nesse sentido, utilizando-se do anagrama PICOS, explicitado na Tabela 1, que sequencialmente se refere aos participantes/população de interesse, intervenção a ser analisada, controle – que diz respeito a intervenção padrão ou ausência de intervenção -, e o desfecho esperado (Galvão, 2014).

Tabela 1: Estratégia PICOS para delinear pergunta da pesquisa

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	População de Interesse	Indivíduos com diagnóstico de TDAH, sem distinção de sexo. A idade de observação dos estudos analisados varia entre os 6 anos até indivíduos adultos, sem restrição máxima de idade. Os critérios diagnósticos levados em conta são pautados majoritariamente no DSM – IV, complementado por metodologias instrumentais de análise comportamental mediante entrevista, como a Diagnostic Interview for Children and Adolescents. Estudos em pacientes com uso de metilfenidato foram incluídos.
I	Intervenção	Qualquer haplotipo genético, seja ele de nucleotídeo único ou não, usado para investigar alterações na dinâmica cortical e posteriores alterações cognitivas. Não houve restrição quanto a número ou <i>loci</i> gênico dos polimorfismos.
C	Grupo controle	A dinâmica comparativa pode ser realizada com indivíduos que não possuem haplotipos / polimorfismos em seu genótipo que possam ser relacionados com o desenvolvimento cortical encefálico ou até mesmo indivíduos sem diagnóstico de TDAH.
O	Desfecho	Papel dos polimorfismos genéticos na modulação da MT como elemento presuntivo de TDAH, independentemente dos subtipos clínicos caracterizados pelo DSM – IV
S	Tipos de estudos	Estudos de natureza experimental, como casos-controle e ensaios clínicos randomizados, além de estudo observacionais e estudos contendo exame de neuroimagem. Estudos de associação genética também foram utilizados como ferramentas de extração de dados.

Fonte: Elaboração própria. Baseado em Galvão (2014).

A pesquisa bibliográfica seguiu o método científico de revisão sistemática, com uso das bases de dados PubMed MEDLINE e SCOPUS. O operador booleano adotado foi o AND separando os descritores MeSH - Medical Subject Heading -, “ADHD”, “working memory” e “polymorphism” na primeira busca. A fim de incluir mais resultados relevantes, os descritores “short term memory” e “gene” também foram aplicados seguidamente a) em substituição a “working memory”; b) refinando a busca por “polymorphism”; respectivamente. A revisão de artigos foi conduzida em planilhas para o sequenciamento correto de títulos, autores, datas, modelos de estudo e resultados da análise.

A etapa inicial da análise se conduziu na síntese de artigos selecionados para enumeração e catalogação dos dados dos artigos. Em seguida, a análise de títulos obedeceu os seguintes critérios, como foram delineados na Tabela 2:

Tabela 2: Critérios de elegibilidade durante análise de título

Pelo menos 2 descritores + polimorfismos ou genes
Pelo menos 2 descritores, incluso termos relacionados à cognição
Menos de 2 descritores + outros transtornos em foco

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Os títulos em amarelo são inconclusivos e foram revisados na etapa seguinte para confirmação, os em verde são os títulos aprovados que seguiram para a próxima etapa e os em vermelho são os excluídos.

A etapa de análise de resumo utiliza os artigos aprovados e inconclusivos da análise de títulos, e obedeceu aos critérios explicitados na Tabela 3:

Tabela 3: Critérios de elegibilidade durante análise de resumo

Todos os descritores com no máximo um sinônimo devem estar no resumo
Pelo menos 2 sinônimos nos descritores
TDAH não está presente ou não apresenta sinônimos correspondentes

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Os resumos aprovados são marcados de verde e são aqueles que dispõem de

“polymorphism”, “working memory” e “ADHD”, salvo algum sinônimo como as nomenclaturas próprias de genes, “loci” e “SNPs”, por exemplo. Os resumos em amarelo são inconclusivos por apresentarem mais sinônimos do que os descritores originais da pesquisa, devendo ser revistos ou confirmados na próxima etapa. Resumos que não citam TDAH ou não apresentam sinônimos correspondentes aos descritores foram excluídos.

A etapa final se conduziu na leitura na íntegra dos artigos resultantes das etapas anteriores para validação dos artigos utilizados na discussão do presente trabalho. Artigos que tangenciaram o tema ou não abordaram o assunto, seja de forma direta ou que pudesse contribuir para o encaminhamento da análise foram excluídos da análise final.

5. RESULTADOS

Os artigos encontrados com os descritores nas bases de dados somaram 190, mediante a tabela 4. Após remoção de duplicatas, restaram 105 artigos. Na análise de título, 51 artigos foram excluídos pelos critérios de elegibilidade indicados na esquematização abaixo. A análise de resumo contou com mais 6 exclusões e leitura na íntegra com mais 5, seguindo os critérios de elegibilidade indicados; portanto, 40 artigos foram selecionados para a revisão.

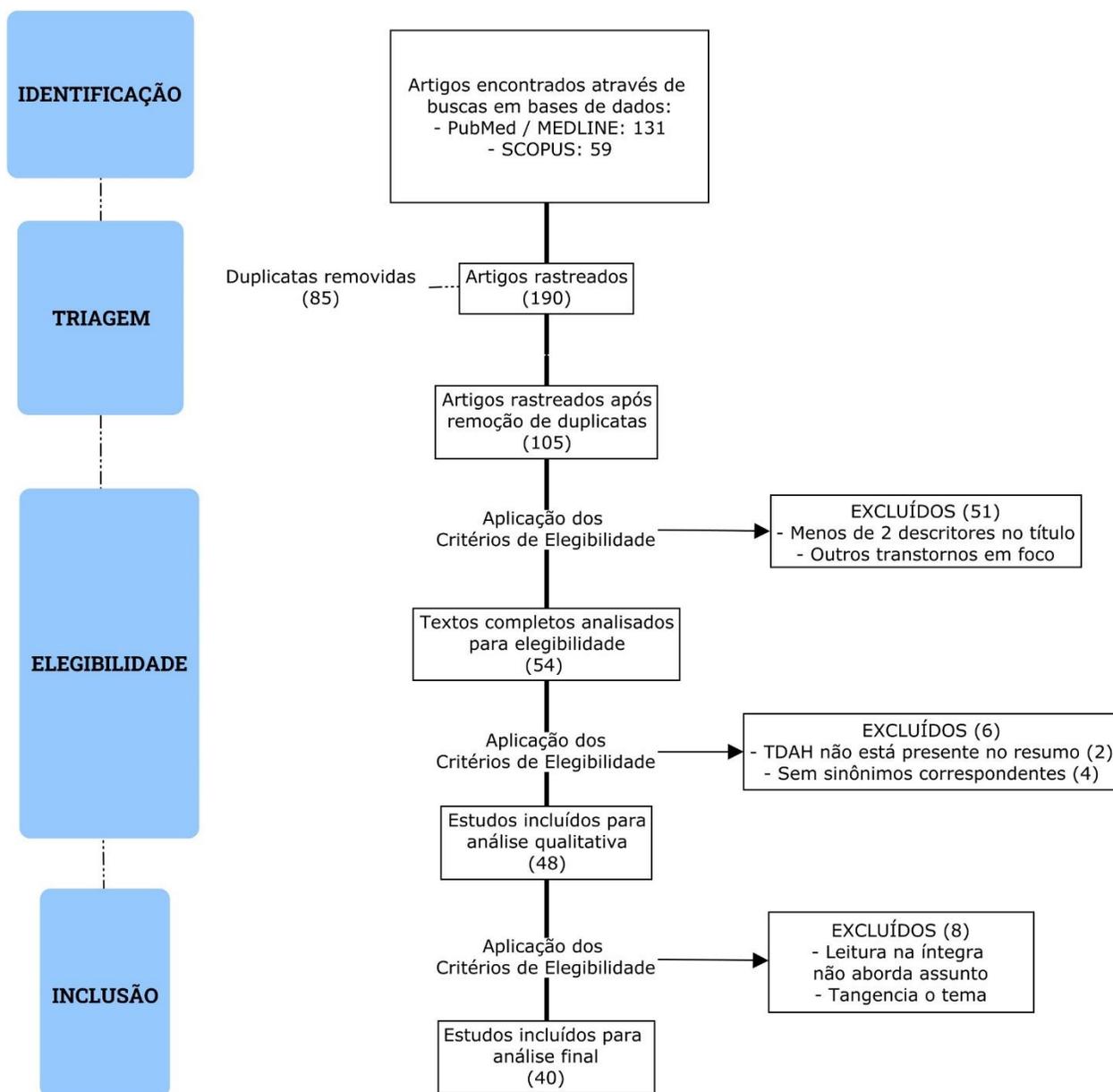
Tabela 4: Artigos encontrados nas bases de dados explicitadas, com os respectivos DeCS/MeSH

Bases de dados	Descritores <i>MeSH</i>
PubMed/Medline (131)	ADHD + working memory + polymorphism (48)
	ADHD + short term memory + polymorphism (26)
	ADHD + working memory + polymorphism + gene (38)
	ADHD + short term memory + polymorphism + gene (19)
SCOPUS (59)	ADHD + working memory + polymorphism (59)
	ADHD + short term memory + polymorphism (59)
	ADHD + polymorphism + working memory + gene (0)
	ADHD + polymorphism + short term memory + gene (0)

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Como mecanismo de melhor detalhamento e organização dos estudos encontrados e posteriormente esquadrihados, o processo se configurou de forma processual e metodológica, mediante figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos a serem catalogados



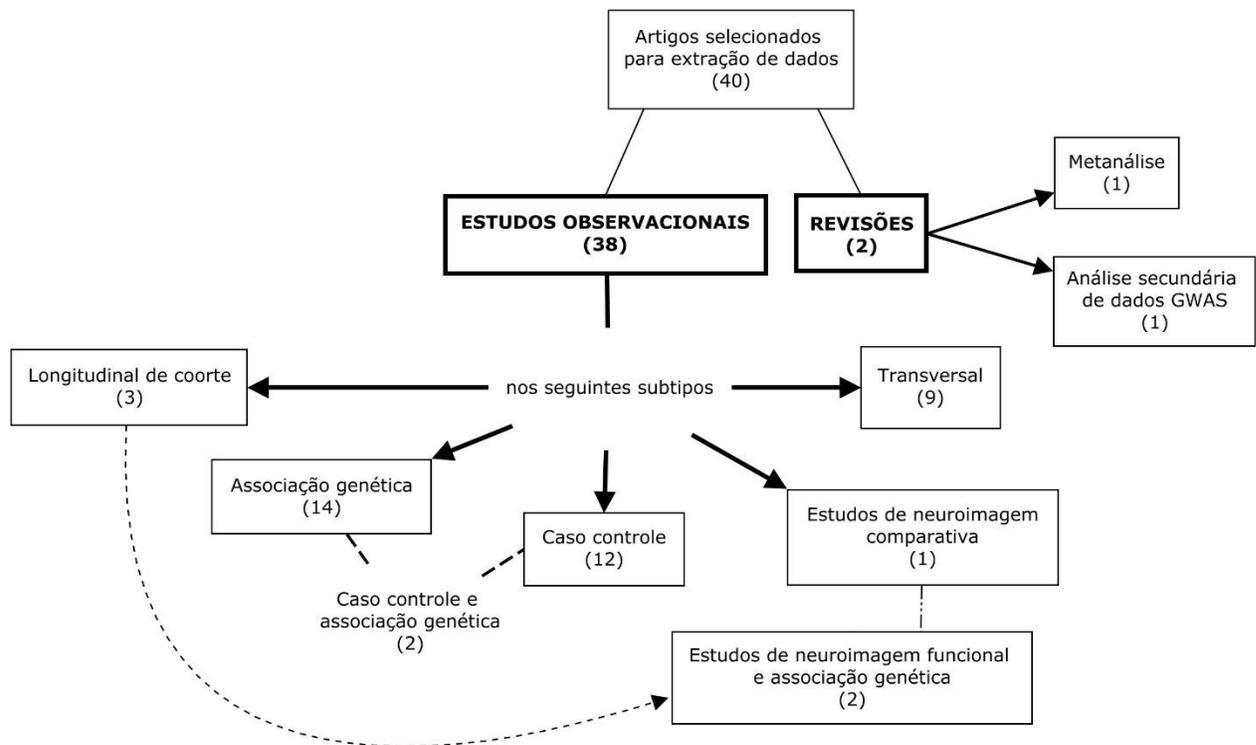
Fonte: Elaboração própria, 2023.

Após a seleção e catalogação dos estudos a serem analisados, esses foram segmentados de acordo com seus desenhos epidemiológicos, haja vista a abrangência de abordagens e metodologias de observação a respeito de como os polimorfismos poderiam modular a MT em pacientes com TDAH. Portanto, os 40 estudos foram seccionados em dois grandes grupos: 2 revisões e 38 estudos

observacionais. Dessas duas revisões, 1 metanálise e 1 análise secundária de estudos de associação genômica ampla - métodos matemáticos que identificam associações entre regiões genômicas e traços fenotípicos, *vide* figura 2. Dentre os estudos observacionais, foram listados os seguintes desenhos epidemiológicos específicos:

- Longitudinal de coorte - 3 estudos;
- Transversal - 9 estudos;
- Caso-controle - 12 estudos;
- Associação genética - 14 estudos;
- Caso-controle e associação genética - 2 casos;
- Estudos de neuroimagem comparativa - 1 estudo;
- Estudos de neuroimagem funcional e associação genética - 2 estudos

Figura 2: Diagrama de distribuição dos desenhos epidemiológicos dos estudos a serem tabulados



Fonte: Elaboração própria, 2023.

Após a leitura dos artigos na íntegra, pela percepção de significantes associações genéticas no estudo de modulação da MT por polimorfismos, notou-se a necessidade de organização e esquadrinhamento dos principais genes que foram objetos de estudos nas pesquisas analisadas. Portanto, o Quadro 1 busca catalogar os genes e seus polimorfismos referenciados nos estudos, suas associações com outros genes e a funcionalidade que estes desempenham no organismo humano.

Quadro 1: Principais genes encontrados na associação entre MT e TDAH.

Genes	Associação com outros genes	Funções	Referências que discutem o gene
<i>DAT1</i>	<i>COMT; DRD4</i>	Transporte de DA;	Loo <i>et al.</i> , 2008; Cornish <i>et al.</i> , 2005; Blanchard <i>et al.</i> , 2010; Pineau <i>et al.</i> , 2019; Shang; Gau, 2013; Demiralp <i>et al.</i> , 2006
<i>COMT</i>	<i>DAT1</i>	Degradação de neurotransmissores catecolaminérgicos	O'Donnel <i>et al.</i> , 2017; Morgan <i>et al.</i> , 2018; Matthews <i>et al.</i> , 2012; Jin <i>et al.</i> , 2015; Mills <i>et al.</i> , 2004; Park <i>et al.</i> , 2020; Jung <i>et al.</i> , 2018
<i>SNAP25</i>	<i>STX1A; VAMP2</i>	Regulação na liberação de neurotransmissores durante as sinapses; formação do SNARE – importante no contato entre membrana pré sináptica com as vesículas sinápticas.	Wang <i>et al.</i> , 2018; Söderqvist <i>et al.</i> 2010; Fang <i>et al.</i> , 2022; Gao <i>et al.</i> , 2015
<i>ADGRL3</i>	<i>FGF1; DRD4</i>	Codifica um membro da subfamília de receptores acoplados à proteína G conhecida como latrofilina. As latrofilinas podem desempenhar funções tanto na adesão celular quanto na transdução de sinais.	Cervantes-Henriquez <i>et al.</i> , 2021; Moreno-Alcázar <i>et al.</i> , 2021;
<i>MAOA</i>	-	Enzima que degrada uma série de aminas biogênicas	Rommelse <i>et al.</i> , 2008; Ko <i>et al.</i> , 2015

<i>CHD13</i>	-	Regulador essencial da modulação GABAérgica em redes neuronais derivadas de células-tronco humanas	Arias-Vásquez <i>et al.</i> , 2011; Ziegler <i>et al.</i> , 2021
<i>BDNF</i>	-	Neurotrofina de fundamental importância no SNC, sendo crucial para o neurodesenvolvimento, a formação das redes neurais e a plasticidade neural	Lee <i>et al.</i> , 2007
<i>DRD1/DRD2/DRD4/DRD5</i>	-	Reguladores dos receptores D1, D2, D4 e D5 de DA	Demiralp <i>et al.</i> , 2007; Loo <i>et al.</i> , 2008; Altink <i>et al.</i> , 2011; Zhang <i>et al.</i> , 2021; Trampush <i>et al.</i> , 2014;
<i>GRIN2A</i> (região 16P13)/ <i>GRIN2B</i>	-	Codificação dos receptores NDMA no SNC	Dorval <i>et al.</i> , 2007; Adams <i>et al.</i> , 2005
Região 3Q13	-	A síndrome de deleção dessa região cursa com acentuado atraso no desenvolvimento e fácies com lábios protrusos	Doyle <i>et al.</i> , 2008
<i>KCNJ6</i>	-	Este gene codifica um membro da família de canais de potássio retificadores internamente acoplados à proteína G;. a frequência cardíaca em células cardíacas e a atividade de circuitos em células neuronais	Ziegler <i>et al.</i> , 2019

<i>MEF2C</i>	<i>CADM2; CADPS2</i>	Regula a transcrição de proteínas de cartilagem 1, importantes na formação de matriz extracelular e estabilização dos cardiomiócitos.	Duan <i>et al.</i> , 2023
<i>CADPS2</i>	<i>CADM2; MEF2C</i>	Este gene codifica um membro da família de proteínas ativadoras dependentes de cálcio (CAPS), que são proteínas ligantes de cálcio que regulam a exocitose de vesículas sinápticas e de núcleo denso em neurônios e células neuroendócrinas.	Duan <i>et al.</i> , 2023
<i>DLGAP1</i>	-	Regulação da atividade do receptor pós-sináptico de neurotransmissores.	Fan <i>et al.</i> , 2018
<i>SLC2A3</i>	-	Responsável pela codificação do transportador de glicose 3 (GLUT3).	Merker <i>et al.</i> , 2017;
<i>MAPB1</i>	<i>NOS1</i>	Acredita-se que as proteínas desta família estejam envolvidas na montagem de microtúbulos, que é um passo essencial na neurogênese.	Salatino-Oliveira <i>et al.</i> , 2016
<i>STX1A</i>	<i>VAMP2; SNAP25</i>	Proteínas específicas do sistema nervoso especializadas no acoplamento das vesículas sinápticas com a membrana plasmática pré-sináptica	Gao <i>et al.</i> , 2015

<i>BAIAP2</i>	<i>DAPPER1; LMO4; NEUROD6; ATP2B3 ID2</i>	Codifica proteína relacionada ao transporte de insulina no sistema nervoso e também pode estar associado ao desenvolvimento neuronal.	Ribasés <i>et al.</i> , 2009
<i>CADM2</i>		Regula a codificação de moléculas de adesão celular sináptica.	Duan <i>et al.</i> , 2023
<i>SLC6A3</i>	-	Codifica a transcrição gênica para o DAT	Ettinger; Merten; Kambeitz, 2015
<i>CADM1</i>	-	Codificação de receptor fundamental que regula produção de citocinas, reconhecimento celular e citotoxicidade das células imunes.	Jin <i>et al.</i> , 2019
<i>CHRNA4</i>	-	Este gene codifica um receptor nicotínico de acetilcolina, que desempenham um papel na transmissão rápida de sinais em sinapses	Lee <i>et al.</i> , 2008

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de National Center for Biotechnology Information (2023).

6. DISCUSSÃO

Dentre os genes em foco nos artigos encontrados, quatro deles foram frequentemente associados à MT em pacientes com TDAH: *DAT1*, *COMT*, *SNAP25* e *DRD4*.

6.1 *DAT1*

Por estar intimamente associado à via dopaminérgica transportando a DA disponível, o gene *DAT1* é um dos principais alvos das pesquisas. Shang e Gau (2014) confirmaram a associação entre o haplótipo rs27048 (C)/rs429699 (T) do *DAT1* e o subtipo de TDAH desatento em uma amostra ampliada estudada anteriormente em 2011, e forneceram novas evidências de que a variação alélica no *DAT1* está significativamente associada a índices neuropsicológicos de MT espacial. Na mesma época, Brown *et al.* (2011) avaliaram dados secundários e descobriram que o alelo 9R do polimorfismo de repetição em tandem *DAT1* 3' UTR estava associado tanto ao diagnóstico de TDAH quanto marginalmente com um aumento na supressão do rede de modo padrão (RMP) em adultos, este último associado a maior sintomatologia de desatenção, em concordância com os estudos de Shang e Gau.

Os achados de Brown *et al.* (2011) sugerem que a supressão da RMP relacionada à tarefa executada pode atuar como um fenótipo intermediário entre o gene *DAT1* e o TDAH. Foi observado ainda um padrão de efeitos por faixa etária: o perfil de TDAH na infância associado à homozigose do alelo 10R (de 10 repetições) e à diminuição da supressão relacionada à tarefa no TDAH, enquanto o perfil adulto sugere associações tanto ao alelo 9R (de 9 repetições) quanto ao aumento da supressão do RMP.

Outro dado posterior encontrado por Morgan *et al.* (2018) sobre o *DAT1* é de que, embora normalmente o comportamento positivo dos pais esteja associado ao funcionamento neurocognitivo ideal dos jovens, sob possível influência epigenética, os efeitos indiretos observados nos jovens com genótipos 10R/10R do *DAT1* mostraram uma relação inversa entre o elogio parental e o raciocínio fluido, que por sua vez previu inversamente os sintomas de TDAH. O intuito do estudo foi avaliar a moderação genética dos efeitos indiretos do comportamento positivo e negativo dos pais sobre os sintomas de TDAH em jovens, através de fatores neurocognitivos biologicamente plausíveis, e os achados descritos não foram associados aos

genótipos 9R/9R e 9R/10R.

No ano seguinte (2019), Pineau *et al.* conduziram um estudo com ressonância magnética entre crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico (CDT), e observaram uma maior atividade relacionada à MT em diversas áreas cerebrais nos homozigotos de 10R do que nos participantes portadores do alelo 9R do *DATI*, em especial na região do núcleo caudado, previamente sugestiva de associação ao funcionamento da MT. Esse achado converge com a hipótese de que os homozigotos de 10R têm uma concentração de transportador de dopamina (DAT) intracerebral menor, o que permite maior estoque de dopamina intra-sináptica em comparação ao dos portadores do 9R (Faraone *et al.*, 2014 apud Pineau *et al.*, 2019).

Em contrapartida, na análise incluindo as CDT, uma interação gene-diagnóstico no lóbulo VI do cerebelo esquerdo, no lobo temporal inferior direito e no giro orbital médio direito foi observada, e nessas áreas, os pacientes de TDAH portadores de 9R apresentaram maior atividade cerebral relacionada à MT em comparação com os homozigotos de 10R. Essa divergência entre as manifestações dos dois grupos em regiões cerebrais diferentes demonstra como o desenvolvimento cerebral de pacientes com o mesmo distúrbio derivam de diferentes rotas genéticas e epigenéticas, e resultam de interações complexas do equilíbrio dopaminérgico. Essas interações, portanto, são difíceis de serem reproduzidas da mesma forma em cérebros distintos, conclusão similar à observada no estudo de Cornish *et al.* (2005).

Pelo mesmo motivo, pode-se correlacionar a variabilidade de limitações cognitivas encontradas em confluência com outra variabilidade de aptidões passíveis de serem desenvolvidas e aperfeiçoadas pela diversa população de pacientes convivendo com o TDAH; ou seja, ter dificuldades cognitivas em determinadas tarefas e atividades, por mais que façam parte da sintomatologia que diagnostica a condição, não impede que estes indivíduos cultivem habilidades próprias que podem destacá-los e não exime que outras tarefas de igual ou menor nível de complexidade possam lhes ser extremamente inacessíveis, uma vez que um fator não exclui o outro.

Outros estudos foram conduzidos (Blanchard *et al.*, 2010; Loo *et al.*, 2008) e não encontraram associações com a MT dos pacientes, possivelmente mais influenciados pelas amostras bastante desbalanceadas, de indivíduos portadores de 9R e homozigotos 10R no caso de Blanchard *et al.* (2010), e pela etnia predominantemente caucasiana no estudo de Loo *et al.* (2008). No caso deste último, um achado à parte colocado em evidência foi a interação entre a herança materna de TDAH e diferentes efeitos de alelos de risco de *DATI*.

A herança materna foi avaliada por possivelmente apresentar influência epigenética nos polimorfismos herdados pelo probando durante a gestação. Foi observado que, dentre os dois genótipos em foco, a interação entre o genótipo protetivo (potenciador de um desenvolvimento neurotípico), como o DAT1-9R, e pior performance cognitiva foi maior do que entre o genótipo de risco (potenciador de um quadro de TDAH, resultados que contrastaram com as expectativas dos autores.

Em estudo mais remoto, utilizando-se de avaliação de respostas fisiológicas de bandas gama para observar a modulação neuroquímica das oscilações durante a cognição humana em pacientes com TDAH, o principal efeito do polimorfismo DAT1 VNTR na resposta gama evocada não foi significativo, mas foi observada interação significativa entre o *DAT1* e o tipo de estímulo (Demiralp *et al.*, 2006). O alelo homozigoto 10R/10R de *DAT1* provocou um aumento significativo na amplitude das respostas gama evocadas para alvos e nenhuma mudança significativa foi observada nas respostas gama evocadas para padrões ou nas respostas gama induzidas.

A partir do achado, pode-se sugerir que resulte de uma ligação menor entre o alelo homozigoto 10R/10R e o DAT em comparação com os portadores do alelo de 9R (9R/10R, a exemplo), e como consequência disso, uma maior quantidade de dopamina sináptica pode ser esperada em indivíduos com o alelo homozigoto de 10 repetições e, assim, elevados níveis de dopamina extracelular se associam a quadros de hiperatividade; o alelo de maneira geral sendo, portanto, intimamente associado ao TDAH (Jacobsen *et al.*, 2000; Miller; Madras, 2002; Cook *et al.*, 1995; Gill *et al.*, 1997 apud Demiralp *et al.*, 2006).

6.2 *COMT*

Passando para a via de degradação dopaminérgica, o gene *COMT* foi igualmente frequente ao *DAT1* nas pesquisas deste presente estudo, e sua justificativa reside ainda na importância do equilíbrio dopaminérgico entre os ambientes intra e extracelular para o funcionamento cognitivo adequado. A degradação, portanto, desempenha papel proporcionalmente importante à produção e transporte nesse balanço neurotransmissor (NCBI, 2023).

Em um estudo conduzido por Jin *et al.*, (2015) com intuito de investigar a associação entre o polimorfismo rs4680 do *COMT* e o desempenho nas funções executivas (EF), o alelo Val foi avaliado como um fator protetor para as EF nos controles e o alelo Met como fator protetor nos

pacientes de TDAH. Embora as tarefas de avaliação neuropsicológica tenham sido diferentes, as crianças com TDAH portadoras do genótipo Val/Val apresentaram déficit na MT. Uma das conclusões interessantes do estudo é de que crianças com TDAH apresentaram concentração relativamente menor de DA do que os controles saudáveis no córtex pré-frontal, e portanto, os portadores do alelo Met, que indicam baixa atividade enzimática, podem compensar o defeito na cognição devido ao baixo nível de DA; enquanto em crianças saudáveis, o alelo Met pode resultar em uma concentração de DA “hipersuficiente”, deixando de ser benéfica pelo desequilíbrio.

O estudo de Jin *et al.* (2015) traz atualizações para as conclusões encontradas por Mills *et al.* em 2004, uma vez que neste último não havia sido encontrada relação entre o polimorfismo funcional Val158Met do gene *COMT* e o desempenho em tarefas neurocognitivas na amostra de crianças com TDAH presente no estudo, ainda que seus resultados contrastassem com a literatura anterior que sugeria uma associação entre a variante e o funcionamento cognitivo pré-frontal. Tais achados podem ser explicados pelo baixo número amostral e a não utilização do Teste de Ordenação de Cartas de Wisconsin neste estudo, teste esse presente em grande parte dos estudos anteriores.

Em consonância, Blanchard *et al.* (2010) não encontraram associação entre a variante de *COMT* e a MT nos pacientes com TDAH, achado este possivelmente influenciado por um limiar de sensibilidade da cognição ao *COMT* frente aos testes aplicados no estudo, de modo que a atividade executiva se torna responsiva ao polimorfismo somente após um certo nível de carga cognitiva ter sido ultrapassado e no estudo esse limiar não foi atingido para performar a associação.

Em 2012, Matthews *et al.* conduziram um estudo sobre o mesmo alelo em crianças com TDAH, e observaram uma relação significativa entre o genótipo do *COMT* e o desempenho na tarefa de delayed-match-to-sample (DMTS) para avaliação da MT. Os homozigotos Val/Val apresentaram percentuais de pontuações corretas mais baixas em comparação com os portadores do alelo Met (como o genótipo Val/Met). A única associação encontrada foi na tarefa DMTS de evocação de memória de curto prazo, sem resultados positivos para associação direta com as outras medidas de MT investigadas.

O achado sugere uma especificidade interessante dos traços clínicos do TDAH a depender do seu genótipo, onde certas regiões de sinapse sofrem mais ou menos influência do alelo; em contrapartida, também pode-se hipotetizar sobre os testes cognitivos realizados e o quão sensíveis ao padrão de resposta esperado, independentemente da real apresentação no paciente.

No estudo de Morgan *et al.* (2018) citado anteriormente, os padrões de associação encontrados entre os polimorfismos COMT Val158Met foram similares aos de *DAT1*, e indicam moderação dos efeitos indiretos de reações positivas dos pais nos sintomas de TDAH por meio de raciocínio fluido como método de avaliação da MT.

Uma possível associação foi proposta por O'Donnell *et al.* (2017) entre a ansiedade pré-natal materna e polimorfismos no *COMT* como preditivos da futura performance de MT e quadro de TDAH nos seus filhos. No entanto, apesar de potencialmente promissora, a pesquisa não observou interação com o genótipo rs4680 materno para prever o resultado da criança, nem previu a MT da criança ou os sintomas de TDAH da criança aos 4 anos ou aos 15 anos, e incluir a interação pelo genótipo *COMT* materno não alterou substancialmente o efeito de interação para o genótipo da criança.

Mais recentemente, novos estudos foram conduzidos utilizando tecnologias mais avançadas de ressonância magnética (Jung *et al.*, 2018; Park *et al.*, 2020) e convergiram em conclusões. O polimorfismo Val158Met do gene *COMT* afetou a espessura cortical e a área superficial no giro frontal orbital inferior (oIFG) e no sulco orbital cortical, características que foram significativamente diferentes entre os grupos TDAH e CDT. Além disso, essas regiões cerebrais em portadores do alelo Met no grupo TDAH foram negativamente associadas ao índice de MT, assim constatando o papel do gene *COMT* na estrutura cerebral e comportamento em crianças com TDAH.

No segundo estudo, foi encontrada hiperconectividade dentro da RMP e também dentro da rede de atenção dorsal (RAD) em crianças com TDAH em comparação com os controles em repouso, achado coerente com a ideia de que a alta conectividade funcional dentro da RMP em repouso é considerada ineficaz para a mudança rápida do cérebro para o estado de concentração quando um estímulo repentino ou tarefa relacionada a objetivos é fornecido; comprometendo assim a qualidade da atenção e resultando nos sintomas clínicos que caracterizam o TDAH (McCarthy *et al.*, 2013 apud Park *et al.*, 2020). Portanto, os portadores de Val podem exibir traços de TDAH mais evidentes, o que leva a concluir que o gene *COMT* e o polimorfismo Val158Met participam intimamente da etiologia do TDAH.

6.3 SNAP-25

Mais um alvo genético é a SNAP-25, uma proteína sináptica multifuncional que desempenha um papel essencial na liberação de neurotransmissores por meio da formação do complexo SNARE4 e modula a dinâmica do cálcio em resposta à despolarização (Corradini *et al.*, 2009), e portanto, seu gene *SNAP25* dispõe de grande relevância no processo de desenvolvimento cognitivo de pacientes com TDAH.

O SNP rs363039 localizado no intron 1 do *SNAP25* foi encontrado como significativamente associado tanto ao desempenho cognitivo quanto à maturação estrutural da substância cinzenta e à atividade funcional no córtex cingulado posterior (CCP), porção central da RMP (Söderqvist *et al.*, 2010). Espera-se que a capacidade de diminuir a atividade em regiões específicas do CCP durante o desempenho de uma tarefa cognitivamente exigente seja importante para o desempenho real da tarefa, garantindo a concentração eficaz; convergindo com esse raciocínio, foi observada elevação da atividade média no CCP durante a tarefa de controle em comparação com a tarefa de MT, em desativação.

O grau em que essa desativação foi observada estava relacionado ao genótipo no rs363039, com a desativação aumentando de maneira monótona com o número de alelos A. Ou seja, quanto maior a desativação durante o momento de atenção, melhor o desempenho cognitivo e os indivíduos homozigotos para o alelo A mostraram a associação desse alelo ao aumento do desempenho cognitivo (Söderqvist *et al.*, 2010).

Outro estudo mais recente, conduzido com tecnologia de ressonância magnética apresentou novas variantes do mesmo gene (*SNAP25*) passíveis de associação com a MT dos portadores de TDAH (Fang *et al.*, 2022). Neste estudo, a análise dos dados de ressonância de meninos com TDAH com a variante MnlI do *SNAP25* (envolvida na regulação da comunicação entre os neurônios) revelou que os homozigotos TT tinham valores de homogeneidade regional significativamente mais altos para o córtex pré-frontal medial bilateral (mPFC) do que os portadores do alelo G e que valores mais baixos de pico de homogeneidade regional para o mPFC esquerdo podem prever uma capacidade de MT mais alta em portadores do alelo G.

O mesmo padrão não foi observado em homozigotos TT, sendo possível ter, a partir desses achados, um vislumbre de como as diferenças entre os dois grupos genotípicos de variantes MnlI em meninos com TDAH performam-se em atividades neuronais espontâneas no cérebro e capacidades de MT.

De maneira similar, Wang *et al.* (2018) também utilizaram métodos orientados por dados

de ressonância magnética funcional em repouso em uma amostra de crianças com TDAH, e puderam concluir que, em comparação com os portadores do alelo G, as crianças homocigotas para o alelo T da variante rs3746544 do *SNAP25* apresentaram uma diminuição significativa da conectividade funcional local (CFL) e de longo alcance (CFLA) no córtex cingulado anterior, bem como da CFL no córtex pré-frontal dorsolateral direito e giro frontal superior. A partir disso é possível inferir que tanto a CFLA quanto a CFL parecem prever uma melhor capacidade de MT nos indivíduos.

A alta sincronidade dos achados desses dois estudos (Fang *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018), ainda que sob padrões ligeiramente diferentes de estudo, representa fortes indícios de reprodutibilidade e embasamento da associação discutida e encontrada em ambos, levando a intensificar a aplicabilidade desses conceitos num futuro próximo.

Na pesquisa de Gao *et al.* (2014) foram investigados oito SNPs de genes do complexo SNARE, dentre eles o *SNAP25*, para avaliar a interação gene-gene para associação com TDAH e associação genética com fenótipos de inibição e MT. Análises exploratórias foram necessárias para avaliar essa interação genética entre os genes por meio de um método de Redução de Dimensionalidade Multifatorial Generalizada. Um efeito interativo significativo de *SNAP25* associado a outros genes foi encontrado com o diagnóstico de TDAH e o desempenho da MT em TDAH, mas nenhuma variante individualmente pôde ser observada como determinante para essa interação com a sintomatologia.

6.4 *DRD4*

Um alvo relevante para a presente pesquisa também foi o gene *DRD4*, envolvido na via dopaminérgica codificando um receptor de DA (D4) acoplado à proteína G e ativado pela DA. As pesquisas de Loo *et al.* (2008) e Demiralp *et al.* (2007) foram as mais remotas do presente estudo a avaliar os polimorfismos do gene *DRD4* envolvidos na MT de pacientes com TDAH, e os achados mais marcantes dessas análises foram a associação entre o genótipo de 7 repetições do alelo 7 do *DRD4* e déficits de desempenho em medidas de inteligência, MT, nomeação rápida de cores e controle de interferência.

No que tange a MT, houve aumento significativo nas respostas gama auditivas evocadas e induzidas tanto para estímulos alvo quanto para estímulos padrão. A resposta gama auditiva

evocada em crianças com TDAH foi encontrada com maior amplitude em comparação com crianças normais, independentemente de terem sido evocadas pelos estímulos-alvo ou pelos estímulos padrão. O *DRD5* que codifica uma proteína similar a D4, no caso a D5, também esteve presente no estudo; no entanto, nenhuma associação foi observada em contraste com a anterior de sua classe.

Já em 2011, Altink *et al.* encontraram resultados inconsistentes; o efeito do *DRD4* na função neurocognitiva diferiu entre crianças e adolescentes. Nesse último grupo, os portadores do alelo de 7 repetições tiveram desempenho pior do que os não portadores, enquanto que no grupo de crianças esse padrão não se repetiu, sem influência da maior variabilidade no desempenho neurocognitivo das crianças.

Mais recentemente, entre os estudos de associação genômica, Cervantes-Henriquez *et al.* (2021) investigaram a relação do *DRD4* e outros alvos genéticos (*FGF1* e *ADGRL3*) com as características específicas associadas à MT e organização perceptual em indivíduos com TDAH, e encontraram ligação e associação significativas na presença das variantes *DRD4*-rs916457, *FGF1*-rs2282794 e *ADGRL3*-rs1565902 com o desempenho nos subtestes. Estas variantes foram associadas a endofenótipos do TDAH definidos pelo total de dígitos, aritmética e analogias, que avaliam componentes da MT, bem como figuras incompletas e montagem de objetos, que estão relacionados à organização perceptual.

No mesmo ano, Zhang *et al.* (2021) exploraram pela primeira vez os efeitos do SNP *DRD4*-521 C/T na função cerebral de crianças com TDAH, com o intuito de avaliar o quanto sua expressão afeta a transcrição e o nível de neurotransmissores de DA no cérebro, uma vez conhecida a íntima relação deste último com a consolidação do quadro de TDAH. Foi observado que os homozigotos TT apresentaram diminuição na homogeneidade regional na região direita do giro occipital médio (GOM) em contraste com os portadores do alelo C.

Nos homozigotos TT, a CF entre o GOM direito e o cerebelo diminuiu, e a CF entre o giro frontal superior (GFS) direito e o giro angular também diminuiu, o que indica maior fragilidade na rede de CF nos homozigotos TT. Este grupo, portanto, parece ter mais suscetibilidade a desenvolver disfunções cerebrais e/ou se adaptar menos a elas, hipótese essa que abre margem também para uma suposta relação de causa e efeito mais direta, onde o alelo em foco possa ser determinante no desenvolvimento do próprio TDAH (mais estudos e amostras seriam necessários para constatá-la).

6.5 *DRD1, DRD2, ADGRL3 e CDH13*

No estudo de Trampush *et al.* (2014), outros dois genes de receptores de dopamina (*DRD1* e *DRD2*) foram analisados sob uma ótica de progressão de tempo em relação aos sintomas de TDAH. Os dados apoiam a hipótese de que alguns genótipos de genes do sistema dopaminérgico são mais suscetíveis a melhorias na MT na transição entre infância e fase adulta jovem, e assim, melhor chance de adaptação. Os polimorfismos em foco são o rs4532 e rs265978 do *DRD1*, e apenas indivíduos com duas cópias do alelo principal teriam essa tendência, enquanto que entre os portadores do alelo menor a manipulação da MT estaria desvinculada dos sintomas do TDAH.

Por outro lado, não foi encontrada relação entre as mudanças no desenvolvimento dos sintomas de TDAH às mudanças na manutenção da MT, independentemente do genótipo *DRD1*. Além disso, para o gene *DRD2*, não houve associações significativas entre genótipo, manipulação da MT e mudanças nos sintomas de TDAH.

Quanto ao gene *ADGRL3*, Moreno-Alcázar *et al.* (2021) tiveram descobertas dissonantes com Cervantes-Henriquez *et al.* (2021). O grupo explorou diferenças estruturais e funcionais no cérebro entre os haplótipos *ADGRL3*, entre pacientes com TDAH e controles, e suas interações. Os fortes efeitos generalizados dos haplótipos *ADGRL3* na resposta cerebral à tarefa de MT foram encontrados, no entanto, não encontrou-se efeitos cerebrais das interações entre os haplótipos *ADGRL3* e o TDAH em adultos.

O *CDH13* codifica a caderina 13, uma proteína de adesão celular que também regula o crescimento dos axônios (NCBI, 2023), o que sugere ser promissora na busca por seu papel de desenvolvimento do TDAH. A associação entre SNPs do gene *CDH13* e três tarefas de função executiva que são endofenótipos promissores para o TDAH foram testadas numa análise de regressão linear (Arias-Vásquez *et al.*, 2011). A variante rs11150556 mostrou-se significativamente associada à MT verbal, independentemente da gravidade do TDAH, em nível genético do gene, e um bloco de SNP próximo à rs11150556 mostrou evidências sugestivas de associação com a mesma tarefa de MT verbal.

Ziegler *et al.* (2021) investigaram a associação entre a variante rs2199430 do gene *CDH13* e traços de baixa afabilidade e respostas neurais em tarefas de MT em indivíduos com TDAH, no qual foram observadas associações significativas, mas limitadas. O SNP em questão está associado

aos níveis de expressão do *CDH13* no córtex frontal, mas se estende a fenótipos intermediários do TDAH pela associação do rs2199430 com o traço de personalidade da afabilidade e pelas alterações alelo-específicas dos padrões de resposta neural durante uma tarefa de MT. Pode-se indicar, portanto, que a expressão dessa variante atua nos fenótipos intermediários relacionados ao distúrbio. Esses achados sugerem que o rs2199430 pode influenciar tanto aspectos de personalidade (afabilidade) quanto respostas neurais em tarefas cognitivas em indivíduos com TDAH.

6.6 *MAOA, GRIN2A, GRIN2B, CADM1 e CADM2*

O *MAOA* codifica a monoamina oxidase A, uma enzima mitocondrial catalizadora da desaminação oxidativa de aminas, incluso as catecolaminas dopamina, serotonina e norepinefrina, e por esse motivo influencia diretamente a ampla variedade de funções cerebrais, incluindo funções motoras e cognitivas (NCBI, 2023). Uma pesquisa foi conduzida para avaliar a relação entre o genótipo *MAOA*, o TDAH e o funcionamento neuropsicológico entre meninos e meninas (Rommelse *et al.*, 2008). Três SNPs foram selecionados e seis haplótipos diferentes foram observados a partir destes no grupo amostral; dois deles comuns (GGC em 65,18% e ATT em 31,96%).

O haplótipo ATT foi mais comum em irmãos não afetados em comparação com os participantes afetados, em ambos os sexos, sugerindo um efeito protetor contra o desenvolvimento do TDAH no haplótipo. O haplótipo GGC foi apenas ligeiramente mais frequente em participantes afetados em comparação com os não afetados, não sendo possível inferir relação direta. Ao contrário do que se esperava, um efeito moderador do sexo estava presente na relação entre *MAOA* e o funcionamento neuropsicológico. O haplótipo ATT foi associado ao controle motor no sexo masculino e à MT visuoespacial no feminino.

Já em 2015, Ko *et al.* Conduziu um estudo similar, mas apenas com adultos. Seus resultados demonstraram maior ativação cerebral numa região chamada de pars opercularis entre participantes com o genótipo TT, o que reitera a relação de moderação entre o polimorfismo rs1137070 Asp470Asp do *MAOA* na presença do TDAH, e a ativação cerebral da MT fonológica.

GRIN2A e *GRIN2B* são receptores ionotrópicos de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NDMA) e de subunidades diferentes, 2A e 2B. Como receptores NDMA medeiam a transmissão

sináptica do SNC num fluxo lento de excitação e são expressos desde o início da formação humana, alterações nesse processo e/ou presença de mutações são associados a disfunções cognitivas como o TDAH (NCBI, 2023). No estudo de Adams *et al.* (2004) foi investigada a relação do gene *GRIN2A* com o TDAH e medidas cognitivas usando o teste de desequilíbrio de transmissão (TDT) para examinar os padrões de herança de quatro polimorfismos *GRIN2A* em uma amostra de 183 famílias nucleares identificadas por um probando com TDAH.

O polimorfismo Grin2a-5 foi utilizado como marcador junto a três SNPs adicionais dispersos ao longo do gene, e não foi observada evidência de transmissão enviesada de alelos em nenhum dos marcadores, nem de haplótipos. Não houve evidência significativa de relação entre a transmissão de alelos e as pontuações dos três fenótipos cognitivos: controle inibitório, memória verbal de curto prazo e MT verbal; no entanto, foi observado forte desequilíbrio de ligação entre os polimorfismos Grin2a-605, Grin2a-5 e Grin2a-531. Não se apresentou o mesmo desequilíbrio entre o polimorfismo intrônico Grin2a-503 e qualquer um dos três marcadores a jusante, indicando que esse efeito não se estende por todo o comprimento do gene.

Posteriormente, Dorval *et al.* (2007) investigaram o gene *GRIN2B* e encontraram nove polimorfismos na sua amostra de pacientes com TDAH, quatro delas com transmissão sugestiva de enviesamento. Dentre os padrões observados, não foi encontrada associação significativa entre os polimorfismos de *GRIN2B* e a memória verbal de curto prazo. A análise de características quantitativas dos quatro genótipos em destaque indicou uma associação com as dimensões de sintomas TDAH do eixo Impulsividade/Agressividade e eixo Hiperatividade/Impulsividade.

Passando para *CADM1* e *CADM2*, - moléculas de adesão que participam da ligação de receptores envolvidos na sinapse – seus genes e respectivos polimorfismos associados à MT do TDAH foram estudados por Jin *et al.* (2019) e Duan *et al.* (2023). Foi detectado um efeito genotípico pouco significativo da variante rs10891819 apenas no subgrupo com apenas TDAH, onde o genótipo TT foi associado como protetor, mas não suficientemente, uma vez que os valores, inicialmente em evidência, não se mantiveram assim após a correção de Bonferroni, de modo que o achado não foi substancialmente positivo para uma possível associação.

No estudo de imagem genética foi encontrada uma associação significativa entre o genótipo rs10891819 e atividades cerebrais regionais espontâneas alteradas durante a ressonância magnética funcional em repouso na região do giro frontal superior rostral (rSFG), mais especificamente as atividades de frequência de baixa frequência modificada nos portadores do alelo T foram

consistentemente maiores do que nos portadores do alelo GG, tanto nos grupos de TDAH quanto nos grupos de controle. Esses achados indicam que o genótipo rs10891819 do gene *CADMI* está associado a um efeito protetor para o TDAH por uma relação “gene-cérebro-comportamento” que pode estar relacionada à função cognitiva aprimorada. Já quanto ao *CADM2*, associações positivas entre os componentes 1 e 2 do volume da massa cinzenta nas regiões frontal superior/média e um componente de SNP foram identificadas.

A associação foi mais forte em indivíduos com TDAH do que em controles, e mais forte em adultos e adolescentes mais velhos do que em mais jovens. A partir disso, se observa uma possível relação entre a manifestação do TDAH em diferentes estágios da maturação cognitiva, o que inclusive levanta suspeitas de que existem modificações estruturais que acontecem quando o TDAH se prolonga no cérebro do paciente ao longo do tempo sem tratamento adequado. No entanto, esses achados já contrastam com o primeiro estudo, ainda que sejam genes diferentes, uma vez que pertencem a uma mesma família de moléculas.

6.7 *SLC6A3*, *CHRNA4*, *BDNF* e demais genes

Ettinger, Merten e Kambeitz (2015) realizaram uma metanálise em busca de associação entre o polimorfismo VTNR de 40 pares de bases do gene *SLC6A3*, codificador de um transportador de DA, mas não encontraram. Em conclusão similar, quatro polimorfismos (rs755203, rs2273505, rs6090384 e rs3787141) e seus haplotipos do gene *CHRNA4* foram investigados por Lee *et al* (2008). Quanto à sua relação com a falta de atenção no TDAH; as variantes não apresentaram associação com o subtipo desatento, que seria o foco. Em contrapartida, alguma associação foi encontrada entre as variantes e os subtipos hiperativo e combinado, achado esse inesperado para o objetivo do estudo.

Outro gene pesquisado foi o *BDNF*, envolvido no crescimento do tecido nervoso, e na avaliação foram utilizados três SNPs em uma amostra de famílias. Lee *et al* (2007), utilizando TDT e análise quantitativa, não encontraram evidências de associação entre TDAH e os alelos individuais ou os haplótipos com frequência inferior a 10%. Uma transmissão enviesada foi significativa do haplótipo A-G-G na amostra, porém esse haplótipo estava presente em baixa frequência. Conclui-se que o haplótipo encontrado possa desempenhar algum papel na susceptibilidade do TDAH, mas ainda é difícil afirmar.

Doyle *et al.* (2014), Ziegler *et al.* (2019), Fan *et al.*, (2018), Merker *et al.* (2017), Gao *et al.* (2014) e Ribasés *et al.* (2009), talvez por a maioria realizarem estudos similares em períodos próximos, chegaram a conclusões similares, ainda que variando entre os genes e polimorfismos envolvidos.

Em evidência, o estudo de Doyle *et al.* (2014) apresenta um componente diferencial na pesquisa que foi uma região cromossômica inteira sendo analisada ao invés de apenas um gene ou íntron/éxon. A região observada foi a 3q13 e esta demonstrou certa ligação com os sintomas de desatenção e outros traços cognitivos presentes nos pacientes com TDAH. A relevância dessa região reside nos genes que se localizam nela, e esses alvos, se tornando cada vez mais específicos, incentivam mais buscas científicas que elucidem as interações presentes.

KCNJ6, *DLGAP1*, *SLC2A3*, *MAP1B*, *NOS1*, *STX1A*, *VAMP2*, *BAIAP2*, *DAPPER1*, *LMO4*, *NEUROD6*, *ATP2B3* e *ID2* são genes que participam de controles de eletrólitos nos neurônios, sinalização de hormônios, transporte de glicose, citoesqueleto, síntese de óxido nítrico, liberação de neurotransmissores, remodelação da estrutura da sinapse, formação e diferenciação de tecidos neurais.

Os achados nos estudos indicam que, seja o polimorfismo de genótipo CC no *MAP1B* ou as variantes rs875342 do *STX1A*, as associações foram muito limitadas para consolidar sua legitimidade, fazendo-se necessário que novos estudos, com diferentes padrões de avaliação da MT e de polimorfismos, sejam conduzidos. Uma vez que, até em modelos promissores de associação, os resultados mostraram certa instabilidade e podem ter sido mais influenciados pelo método escolhido do que pela real manifestação.

6.8 Associações positivas

Os genes que mais foram evidenciados em associação com o objetivo da pesquisa foram o genes *DAT1*, *COMT*, *SNAP25* e *DRD4*. O *DAT1* apresentou associações relevantes em 5 dos 8 estudos, sendo o genótipo homocigoto 10R/10R o mais consistente com os quadros de hiperatividade e a explicação plausível dessa repercussão neuronal, e de maneira promissora, sugere significativo potencial presuntivo.

Quanto ao *COMT*, 3 estudos dentre os 8 do escopo encontraram forte associação do alelo Val em homocigose (Val/Val) com a MT nos grupos de TDAH, em ênfase, dois dos mais recentes

(Jung *et al.*, 2018; Park *et al.*, 2020). A natureza dessa evidência se baseia na maior sensibilidade das técnicas aplicadas pelos estudos mais recentes, uma vez que a ressonância magnética passa a incluir os aprimoramentos de manuseio, processamento das informações e interpretação que naturalmente surgem conforme a tecnologia se inova ao longo do tempo; tornando-a assim um método mais eficiente de avaliação da atividade cognitiva.

O *SNAP25* apresentou associações significativas em 3 dos 4 estudos selecionados, dois deles bastante convergentes em métodos e conclusões (Fang *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2018). Nestas pesquisas, as crianças homozigotas TT da variante rs3746544 do *SNAP25* apresentaram uma diminuição significativa das CFL e CFLA em regiões de atuação da MT, e portanto, apresenta-se potencialmente como um fator presuntivo relevante.

Outro gene frequente na pesquisa foi o *DRD4*, que apresentou potencial associativo em 4 dos 5 estudos que o citavam. Dentre eles, o recente estudo de Zhang *et al.* (2021) se destacou por demonstrar diminuição na homogeneidade regional em regiões relacionadas à MT em pacientes com homozigose TT no SNP DRD4-521 em comparação com portadores do alelo C (C/T). Junto aos outros achados sugestivos dos estudos, essa apresentação sugere relação etiológica, mesmo que complexa, entre genótipo TT e o desenvolvimento do TDAH.

As variantes passíveis de associação com os genes *DRD1*, *DRD2*, *ADGRL3* e *CHD13* e os efeitos na MT de pacientes TDAH não demonstraram interação suficientemente relevantes ou sequer foram observadas, mesmo na avaliação de mais de 3 variantes do último gene (*CHD13*).

Maior ativação cerebral foi observada em região ligada à MT em participantes com o genótipo TT do polimorfismo rs1137070 Asp470Asp do *MAOA* na presença do TDAH, e em outro estudo foi encontrado um efeito moderador do sexo na relação entre *MAOA* e o funcionamento neuropsicológico. Ambas as evidências são relevantes, mas demandam maior elucidação e reprodução em mais artigos para maior segurança da informação.

A mesma conclusão pode ser feita acerca dos genes subsequentes: *GRIN2A*, *GRIN2B*, *CADMI*, *CADM2*, *SLC6A3*, *CHRNA4*, *BDNF*, *KCNJ6*, *DLGAP1*, *SLC2A3*, *MAP1B*, *NOS1*, *STX1A*, *VAMP2*, *BAIAP2*, *DAPPER1*, *LMO4*, *NEUROD6*, *ATP2B3*, *ID2* e região 3Q13. A associação buscada nesses estudos se mostrava ora inexistente, ora limitada, uma vez que se tratam de estudos individuais para cada gene (ou grupo de genes) e polimorfismo associado. A análise se mostra, portanto, insuficiente para garantir a reprodutibilidade necessária dos dados em outros estudos, apesar de inversamente tornar necessária a reprodução dessa pesquisa por novos autores.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo, foi explorada a possível ligação e certa presunção entre as variantes de genes sabidamente relacionados à MT e o desenvolvimento do TDAH. Durante a pesquisa, várias formas alternativas do código genético foram examinadas, as quais poderiam influenciar a forma como a MT funciona tanto em pacientes TDAH, como em pacientes de desenvolvimento típico no caso dos estudos de caso controle; e assim avaliar a tendência de apresentação dos alelos em ambos os grupos. O aspecto cognitivo foi um fator essencial a ser avaliado, e portanto, as mais diversas formas de testagem pontuaram como fator positivo para o aumento do leque de possibilidades de apresentação dos quadros clínicos esperado e não esperado. Em contrapartida, o mesmo elemento trouxe como ponto negativo a baixa reprodução das metodologias utilizadas no escopo selecionado, o que pode ser um fator limitante na pesquisa.

Ainda que tenham sido encontradas algumas conexões entre certas variações genéticas e uma predisposição ao TDAH, é vital enfatizar que a relação entre genética e transtornos neuropsiquiátricos é muito intrincada e abrangente. Além disso, a presente pesquisa conta com limitações inerentes ao tipo de estudo (como o processamento e interpretação de dados de terceiros), assim como as limitações variáveis. Dentre estas, poderiam ser incluídas a baixa frequência de artigos específicos à questão da pesquisa e baixa frequência de certos genes e variantes associados a temática, de modo a limitar a análise por gene/polimorfismo apenas a um artigo cada, e diminuindo o potencial de discussão entre resultados de estudos análogos.

As conclusões deste estudo unem-se a um conjunto crescente de evidências que insinuam que os elementos genéticos podem ter um papel na origem do TDAH. Isso, por sua vez, poderia levar a abordagens de diagnóstico e tratamento mais personalizadas, as quais identificariam grupos específicos de pacientes que podem se beneficiar de terapias especializadas.

Contudo, é primordial reconhecer que as variações genéticas constituem apenas uma parte do complexo cenário que envolve o TDAH. Elementos ambientais, processos epigenéticos e as interações entre genes e ambiente também desempenham papéis de grande importância na forma como o transtorno se manifesta. Por isso, novas investigações que adotem uma abordagem integrada, considerando não somente os fatores genéticos, mas também outros aspectos da biologia e do ambiente (assim como estudo de Morgan *et al.* em 2018), são fundamentais para uma compreensão verdadeiramente abrangente das bases do TDAH e para o desenvolvimento de

estratégias de intervenção mais eficazes.

Por fim, a pesquisa acerca da relação entre variações genéticas nos genes ligados à MT e o TDAH proporciona um olhar intrigante sobre as interações complexas entre genética e transtornos neuropsiquiátricos. À medida que a ciência segue avançando na compreensão da genética por trás do TDAH, é de suma importância manter uma abordagem holística e multidisciplinar, buscando respostas que possam trazer benefícios tanto para os indivíduos afetados pelo transtorno quanto para seus familiares.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. *et al.* Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. **Molecular psychiatry**, v. 9, n. 5, p. 494-499, 2004.

AGUILERA, M. *et al.* Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 6, p. 898-902, 2008.

ALTINK, M. E. *et al.* The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: an exploratory study. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 293-305, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANDRADE, VM; SANTOS, FH; BUENO, OFA. **Neuropsicologia Hoje**. São Paulo: Artes Médicas, 2004.

ARIAS-VÁSQUEZ, A. *et al.* CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 10, n. 8, p. 844-851, 2011.

BADDELEY, A. Working memory: looking back and looking forward. **Nature reviews neuroscience**, v. 4, n. 10, p. 829-839, 2003.

BADDELEY, A. **Working memory, thought, and action**. OuP Oxford, 2007.

BIEDERMAN, J. *et al.* Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. **Archives of general psychiatry**, v. 52, n. 6,

p. 464-470, 1995.

BLANCHARD, M. M. *et al.* Effects of two dopamine-modulating genes (DAT1 9/10 and COMT Val/Met) on n-back working memory performance in healthy volunteers. **Psychological medicine**, v. 41, n. 3, p. 611-618, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta n.14, de 29 de julho de 2022. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade**. Diário Oficial da União, Brasília, 29 jul.2022.

BROOKS, S. J. *et al.* BDNF polymorphisms are linked to poorer working memory performance, reduced cerebellar and hippocampal volumes and differences in prefrontal cortex in a Swedish elderly population. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e82707, 2014.

BROWN, A. B. *et al.* Relationship of DAT1 and adult ADHD to task-positive and task-negative working memory networks. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 193, n. 1, p. 7-16, 2011.

CALEGARO, M. Avaliação psicológica do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **In: Avaliações e medidas psicológicas: produção do conhecimento e da intervenção profissional**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

CAMILO, L. A. **O conceito de TDAH: concepções e práticas de profissionais da saúde e educação**. 2014. 110 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/123180/000825188.pdf?sequence=1>. Acesso em: 17 mai. 2023

CAPOVILLA, A. G. S. *et al.* Avaliação da memória de trabalho em estudantes brasileiros de 1a a 4a série. **Psicologia, Educação e Cultura**, v. XII, p. 127-142, 2008.

CASTRO, C. X. L.; LIMA, R. F. de. Consequências do transtorno do déficit de atenção e

hiperatividade (TDAH) na idade adulta. **Revista Psicopedagogia**, v. 35, n. 106, p. 61-72, 2018.

CDH13 cadherin 13 [Homo sapiens (human)]. **National Library of Medicine - NCBI**, 2023.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1012>>. Acesso em: 12 ago. 2023

CERVANTES-HENRIQUEZ, M. L. *et al.* ADGRL3, FGF1 and DRD4: linkage and association with working memory and perceptual organization candidate endophenotypes in ADHD. **Brain Sciences**, v. 11, n. 7, p. 854, 2021.

CFP – CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA. **WISC IV: Aplicação, avaliação e interpretação dos subtestes e seus resultados**. [2017]. Disponível em:

<<https://site.cfp.org.br/?evento=wisc-iv-aplicacao-avaliacao-e-interpretacao-dos-subtestes-e-seus-resultados>>. Acesso em: 15 ago. 2023.

CHAI, W. J.; ABD HAMID, A. I.; ABDULLAH, J. M. Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: a review. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 401, 2018.

CLARK, C. R. *et al.* Updating working memory for words: A PET activation study. **Human Brain Mapping**, v. 9, n. 1, p. 42-54, 2000.

CORNISH, K. M. *et al.* Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. **Molecular psychiatry**, v. 10, n. 7, p. 686-698, 2005.

CORTESE, S. *et al.* Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 10, p. 1038-1055, 2012.

COUTO, T. S.; MELO-JUNIOR, M. R.; GOMES, C. R. A. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. **Ciências & Cognição**, v. 15, n. 1, p. 241-251, 2010.

CRISTINO, A. S. *et al.* Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. **Molecular psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 294-301, 2014.

DALL'AGLIO, L. *et al.* The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 94, p. 17-30, 2018.

DANEMAN, M.; CARPENTER, P. Individual Differences in Working Memory and Reading. **Journal of verbal learning and verbal behavior**, n. 19, p. 450-466, 1980.

DE ANDRADE, F. M.; DA SILVA, V. K.; SCHUCH, J. B. A influência genética sobre a memória humana: uma revisão. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, n. 4, p. 520, 2011

DEMIRALP, T. *et al.* DRD4 and DAT1 polymorphisms modulate human gamma band responses. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 5, p. 1007-1019, 2007.

DIAZ-ASPER, C. M. *et al.* Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 1, p. 72-79, 2008.

DORVAL, K. M. *et al.* Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 6, n. 5, p. 444-452, 2007.

DOYLE, A. E. *et al.* Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 8, p. 1399-1411, 2008.

DUAN, K. *et al.* Genomic patterns linked to gray matter alterations underlying working memory deficits in adults and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Translational psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 50, 2023.

DUDLEY, K. J. *et al.* Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 7, p. 1544-1551, 2011.

EFFGEM, V. *et al.* A visão de profissionais de saúde acerca do TDAH-Processo diagnóstico e práticas de tratamento. **Construção psicopedagógica**, v. 25, n. 26, p. 34-45, 2017.

EMCH, M; VON BASTIAN, C. C.; KOCH, K. Neural correlates of verbal working memory: An fMRI meta-analysis. **Frontiers in human neuroscience**, v. 13, p. 180, 2019.

ENGLE, R. W. Role of working-memory capacity in cognitive control. **Current anthropology**, v. 51, n. S1, p. S17-S26, 2010.

ETTINGER, U; MERTEN, N; KAMBEITZ, J. Meta-analysis of the association of the SLC6A3 3'-UTR VNTR with cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 60, p. 72-81, 2016.

FAFROWICZ, M. *et al.* Dynamics of working memory process revealed by independent component analysis in an fMRI study. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 2900, 2023.

FAN, Z. *et al.* DLGAP 1 and NMDA receptor-associated postsynaptic density protein genes influence executive function in attention deficit hyperactivity disorder. **Brain and behavior**, v. 8, n. 2, p. e00914, 2018.

FANG, D. *et al.* Role of SNAP-25 MnlI variant in impaired working memory and brain functions in attention deficit/hyperactivity disorder. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 10, p. e2758, 2022.

FARAONE, S. V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 562-575, 2019.

FERNÁNDEZ-JAÉN, A. *et al.* Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de

atención/hiperactividad. **Rev Neurol**, v. 54, n. Supl 1, p. S81-7, 2012.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 23, p. 183-184, 2014.

GAO, Q. *et al.* Synaptosome-related (SNARE) genes and their interactions contribute to the susceptibility and working memory of attention-deficit/hyperactivity disorder in males. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 57, p. 132-139, 2015.

GATHERCOLE, S E.; BADDELEY, Alan D. **Working memory and language**. Psychology Press, 1993.

GRIMM, O; KRANZ, T. M.; REIF, A. Genetics of ADHD: what should the clinician know?. **Current Psychiatry Reports**, v. 22, n. 4, p. 1-8, 2020.

GRIN2B glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B [Homo sapiens (human)]. **National Library of Medicine - NCBI**, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2904>>. Acesso em: 12 ago. 2023

JARCHO, J. Restriction fragment length polymorphism analysis. **Current protocols in human genetics**, v. 1, n. 1, p. 2.7. 1-2.7. 15, 1994.

JIN, J. *et al.* The divergent impact of COMT Val158Met on executive function in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 15, n. 2, p. 271-279, 2016.

JIN, J. *et al.* The implicated roles of cell adhesion molecule 1 (CADM1) gene and altered prefrontal neuronal activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: A “gene–brain–behavior relationship”?. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 882, 2019.

JUNG, M. *et al.* The effects of COMT polymorphism on cortical thickness and surface area

abnormalities in children with ADHD. **Cerebral Cortex**, v. 29, n. 9, p. 3902-3911, 2019.

JUST, M. A.; CARPENTER, P. A. A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. **Psychological review**, v. 99, n. 1, p. 122, 1992.

KARALIJA, N. *et al.* A common polymorphism in the dopamine transporter gene predicts working memory performance and in vivo dopamine integrity in aging. **NeuroImage**, v. 245, p. 118707, 2021.

KO, C. *et al.* The altered brain activation of phonological working memory, dual tasking, and distraction among participants with adult ADHD and the effect of the MAOA polymorphism. **Journal of attention disorders**, v. 22, n. 3, p. 240-249, 2015.

KOFLER, M. J. *et al.* Working memory and short-term memory deficits in ADHD: A bifactor modeling approach. **Neuropsychology**, v. 34, n. 6, p. 686, 2020.

KOFLER, M. J. *et al.* Working memory and organizational skills problems in ADHD. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 59, n. 1, p. 57-67, 2018

LEE, J. *et al.* Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 144, n. 8, p. 976-981, 2007.

LEE, J. *et al.* Association study of the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit gene, CHRNA4, in attention-deficit hyperactivity disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 7, n. 1, p. 53-60, 2008.

LOO, S. K. *et al.* Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 950-957, 2008.

MAOA monoamine oxidase A [Homo sapiens (human)]. **National Library of Medicine - NCBI**, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4128>>. Acesso em: 12 ago. 2023

MARCON, G. T. G.; SARDAGNA, H. V; SCHUSSLER, D. O questionário SNAP-IV como auxiliar psicopedagógico no diagnóstico preliminar do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). **Construção psicopedagógica**, v. 24, n. 25, p. 99-118, 2016

MATTHEWS, N. *et al.* The COMT Val158 allele is associated with impaired delayed-match-to-sample performance in ADHD. **Behavioral and Brain Functions**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2012.

MENEZES, A; GODOY, S; SEABRA, A. G. Avaliação da memória de trabalho em alunos de 5ª a 8ª série do ensino fundamental. **Psicol. teor. prat.**, São Paulo , v. 11, n. 3, p. 16-26, 2009 . Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-36872009000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 19 ago. 2023.

MERKER, S. *et al.* SLC2A3 single-nucleotide polymorphism and duplication influence cognitive processing and population-specific risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 58, n. 7, p. 798-809, 2017.

MILLS, S. *et al.* No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val 158 Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: A case-control study. **BMC psychiatry**, v. 4, p. 1-5, 2004.

MIRANDA, A. C. D. *et al.* A importância da memória de trabalho na gestão do conhecimento. **Ciências & Cognição**, v. 9, 2006.

MOOJEN, *et al.* **Consciência Fonológica: Instrumento de Avaliação Seqüencial -**

CONFIAS. Porto Alegre, mai 2003.

MORENO-ALCÁZAR, A. *et al.* Brain structural and functional substrates of ADGRL3 (latrophilin 3) haplotype in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 2373, 2021.

MORGAN, J. E. *et al.* COMT and DAT1 polymorphisms moderate the indirect effect of parenting behavior on youth ADHD symptoms through neurocognitive functioning. **Child Neuropsychology**, v. 24, n. 6, p. 823-843, 2018.

NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; DA SILVA, A. G. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: teoria e clínica**. Artmed Editora, 2015.

NEMMI, F. *et al.* Interaction between striatal volume and DAT1 polymorphism predicts working memory development during adolescence. **Developmental cognitive neuroscience**, v. 30, p. 191-199, 2018.

NUSSBAUM, R.L.; MCLNNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OTA, M. *et al.* Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. **Nature protocols**, v. 2, n. 11, p. 2857-2864, 2007.

O'DONNELL, K. J. *et al.* Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype predict working memory and symptoms of ADHD. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0177506, 2017.

PARK, J. H. *et al.* Brain network connectivity and association with catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in Korean attention-deficit hyperactivity disorder children. **Psychiatry Investigation**, v. 17, n. 9, p. 925, 2020.

PINEAU, G. *et al.* Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD. **Research in developmental disabilities**, v. 92, p. 103430, 2019.

PIPER, F. K. A importância da memória de trabalho para a aprendizagem. **XIII Semana de Letras**, 2014.

PRIMI, R. **Teste de memória de trabalho**. Programa de computador. Itatiba: LabAPE, 2002.

QI, J. *et al.* Detection of genomic variations and DNA polymorphisms and impact on analysis of meiotic recombination and genetic mapping. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 27, p. 10007-10012, 2014.

REZNICK, J *et al.* The onset of working memory in infants. **Infancy**, 6, 145-154, 2004.

RIBASES, M. *et al.* Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. **Molecular psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 71-85, 2009.

RIGATTI, P. C. *et al.* Tradução de teste de capacidade de memória de trabalho do inglês para o português brasileiro. **Letrônica**. Porto Alegre, RS. Vol. 10, n. 2 (jul./dez. 2017), p.[743]-757, 2017.

ROMMELSE, N. N.J *et al.* Differential association between MAOA, ADHD and neuropsychological functioning in boys and girls. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 8, p. 1524-1530, 2008.

RYBAKOWSKI, J. K. *et al.* Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. **Bipolar disorders**, v. 5, n. 6, p. 468-472, 2003.

SALATINO-OLIVEIRA, A. *et al.* MAP1B and NOS1 genes are associated with working memory in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 266, p. 359-366, 2016.

SHANG, C; GAU, S. S. Association between the DAT1 gene and spatial working memory in attention deficit hyperactivity disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 1, p. 9-21, 2014.

SÖDERQVIST, S. *et al.* The SNAP25 gene is linked to working memory capacity and maturation of the posterior cingulate cortex during childhood. **Biological psychiatry**, v. 68, n. 12, p. 1120-1125, 2010.

SÖDERQVIST, S *et al.* Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 54-62, 2014.

SRIVASTAV, S; WALITZA, S; GRÜNBLATT, E. Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 10, n. 1, p. 49-63, 2018.

TRAMPUSH, J. W. *et al.* Moderator effects of working memory on the stability of ADHD symptoms by dopamine receptor gene polymorphisms during development. **Developmental science**, v. 17, n. 4, p. 584-595, 2014.

UEHARA, E.; LANDEIRA-FERNANDEZA, J. Um panorama sobre o desenvolvimento da memória de trabalho e seus prejuízos no aprendizado escolar. **Ciênc. cogn.**, Rio de Janeiro , v. 15, n. 2, p. 31-41, ago. 2010 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212010000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 18 ago. 2023.

VIEIRA, S. **Genética Forense**. Orientadora: Lupe Furtado Alle. 30 f. TCC (Especialização) -

Curso de Especialização em Genética para professores do Ensino Médio, Universidade Federal do Paraná, Votorantim, 2011. Disponível em: <

<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/38895/R%20-%20E%20-%20SILVANA%20VIEIRA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>>. Acesso em: 01 mar. 2023.

VOLKOW, N. D.; SWANSON, J. M. Adult attention deficit–hyperactivity disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 20, p. 1935-1944, 2013.

WANG, C. *et al.* The impact of SNAP25 on brain functional connectivity density and working memory in ADHD. *Biological Psychology*, v. 138, p. 35-40, 2018.

WIŁKOŚĆ, M. *et al.* Influence of dopaminergic and serotonergic genes on working memory in healthy subjects. **Acta Neurobiol Exp**, v. 70, p. 86-94, 2010

ZHANG, H. *et al.* Effects of the DRD4– 521 C/T SNP on Local Neural Activity and Functional Connectivity in Children With ADHD. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 785464, 2022.

ZIEGLER, G. C. *et al.* KCNJ6 variants modulate reward-related brain processes and impact executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 183, n. 5, p. 247-257, 2020.

ZIEGLER, G. C. *et al.* A common cdh13 variant is associated with low agreeableness and neural responses to working memory tasks in adhd. **Genes**, v. 12, n. 9, p. 1356, 202