

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
BIOQUÍMICA

Marcus Vinicius Soares de Lara

ANÁLISE INTER-HEMISFÉRICA DAS OSCILAÇÕES CEREBRAIS E DE
CORRELATOS NEUROQUÍMICOS EM AMBOS OS SEXOS DO MODELO MURINO
DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Porto Alegre
2022

Marcus Vinicius Soares de Lara

ANÁLISE INTER-HEMISFÉRICA DAS OSCILAÇÕES CEREBRAIS E DE
CORRELATOS NEUROQUÍMICOS EM AMBOS OS SEXOS DO MODELO MURINO
DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Bioquímica.

Orientador(a): Profa. Dra. Lisiane de Oliveira Porciúncula

Porto Alegre
2022

CIP - Catalogação na Publicação

de Lara, Marcus Vinicius Soares
ANÁLISE INTER-HEMISFÉRICA DAS OSCILAÇÕES CEREBRAIS
E DE CORRELATOS NEUROQUÍMICOS EM AMBOS OS SEXOS DO
MODELO MURINO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH) / Marcus Vinicius Soares de
Lara. -- 2022.
94 f.
Orientadora: Lisiane de Oliveira Porciúncula.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. TDAH. 2. SHR. 3. Diferenças de sexo. 4.
Assimetrias cerebrais. 5. EEG. I. Porciúncula, Lisiane
de Oliveira, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

APRESENTAÇÃO

Conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, esta dissertação de mestrado está organizada em 3 partes e os resultados estão apresentados na forma de artigo científico em preparação para ser submetido.

Parte I: contém o Resumo, Abstract, Lista de Abreviaturas, Introdução e Objetivos do trabalho.

Parte II: contém o capítulo 1, apresentado na forma de artigo científico em preparação para ser submetido.

Parte III: contém a Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

A Introdução apresenta uma revisão bibliográfica sobre o tema discutido ao longo da dissertação. Os resultados são apresentados na Parte II, sob a forma de manuscrito a ser submetido em periódico de circulação internacional, onde há a descrição da metodologia utilizada, bem como os resultados e interpretações dos mesmos. A Discussão engloba o capítulo descrito na Parte II, com interpretações e comentários gerais sobre os resultados apresentados. As Referências Bibliográficas ao final da dissertação representam as utilizadas apenas na Introdução e Discussão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha orientadora, Professora Lisiane, que me orienta desde o início da graduação e que me deu muitas oportunidades durante todo esse período. Esteve sempre comprometida com o meu aprendizado e crescimento profissional, criando também uma relação que continuará após esse trabalho. Obrigado pelo apoio e por acreditar no meu trabalho.

Às minhas colegas de laboratório, Dani, Amanda, Fê, Dani G, Cati, Ana Helena e Ana Carolina, agradeço por todos os auxílios e todos os ensinamentos. As amizades que formamos durante esse período também vão para além do laboratório, e foram essenciais durante a realização desse trabalho.

Gostaria de agradecer ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), pela bolsa de estudos que possibilitou minha dedicação integral ao trabalho e às atividades do programa de pós-graduação.

Aos funcionários da secretaria do PPG, por serem prestativos e acessíveis e pela agilidade em resolverem nossos problemas, muito obrigado.

Finalmente, à minha família, pelo apoio incondicional e pelo respeito ao trabalho que realizamos, muito obrigado.

SUMÁRIO

PARTE I	5
RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Histórico do diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	9
1.2 Diagnóstico e Tratamento	11
1.3 Diferenças de Sexo	17
1.4 Fisiopatologia do TDAH.....	20
1.5 Assimetrias cerebrais	21
1.6 Assimetrias cerebrais no TDAH	26
1.7 Modelos animais para o estudo do TDAH.....	29
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo Geral.....	32
2.2 Objetivos Específicos.....	32
PARTE III	33
DISCUSSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	45

PARTE I

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, com a hiperatividade mais frequente em meninos e a desatenção mais frequente em meninas. Alterações no desenvolvimento cerebral e nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico já foram reportadas como alterações fisiopatológicas no TDAH. Do ponto de vista funcional, é sugerido que alterações nas oscilações cerebrais entre os hemisférios podem desempenhar um papel na neurobiologia não só do TDAH, mas de transtornos psiquiátricos em geral. Porém, elas foram pouco estudadas abordando diferenças sexuais. Nosso objetivo foi investigar as alterações comportamentais e avaliar as assimetrias nas oscilações cerebrais e neuroquímicas em ambos os sexos em um dos modelos murinos mais utilizados para o estudo do TDAH, os animais SHR (ratos espontaneamente hipertensos, do inglês *Spontaneously Hypertensive Rats*). Ratos machos e fêmeas das linhagens do modelo do TDAH e controle Wistar Kyoto (KYO) foram submetidos à cirurgia para implantação de eletrodos superficiais para os registros eletroencefalográficos (EEG) entre os dias pós-natal (DPN) 48-52. Após 7 dias de recuperação, nos DPN 55-59, foram realizados os registros do EEG concomitantemente com a análise da atividade locomotora e exploratória pela exposição ao aparato de campo aberto por 20 minutos. Após a realização da tarefa, os animais foram eutanasiados e foram avaliados os imunocontêudos do transportador de dopamina (DAT), do transportador de noradrenalina (NET) e da proteína sináptica sinaptofisina, e de forma separada nos hemisférios cerebrais direito (HD) e esquerdo (HE) do córtex frontal e do hipocampo. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, por teste t pareado ou pelo teste de Wilcoxon. Os animais SHR apresentaram um aumento da distância percorrida e da velocidade média no campo aberto, além de maior número de paradas, *rearings* e *groomings*. No EEG, as fêmeas SHR exibiram maior potência de ondas alfa, beta e gama no HD do córtex frontal em relação ao HE. O imunocontêudo de NET dos ratos KYO de ambos os sexos apresentou aumento no HD do córtex frontal em relação ao HE, e nenhuma outra assimetria foi encontrada para o córtex frontal e hipocampo de ambas as linhagens. As assimetrias encontradas no padrão do EEG nas fêmeas do modelo animal do transtorno são descritas nas comorbidades envolvendo transtornos de humor, como depressão e ansiedade. Estes achados podem corroborar com os dados clínicos em que meninas diagnosticadas com TDAH apresentam transtornos de humor como comorbidades com uma maior frequência que meninos. Nossos resultados revelaram dimorfismo sexual nas assimetrias das oscilações cerebrais no modelo do TDAH. Entretanto, os sistemas de neurotransmissão mais afetados no TDAH não apresentaram assimetrias e, portanto, é fundamental para a compreensão da heterogeneidade dos sintomas conhecer o substrato neurobiológico envolvido nessas alterações eletroencefalográficas observadas nas fêmeas do modelo do TDAH. Nossos dados sugerem que as diferenças de sexo presentes no TDAH podem ser influenciadas por assimetrias cerebrais e reforçam a necessidade de futuras investigações sobre o fenótipo.

Palavras-chave: TDAH, SHR, diferenças de sexo, assimetrias cerebrais, EEG

ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by hyperactivity, impulsivity and inattention with sex differences in the symptom's presentation. Dopaminergic and noradrenergic systems dysfunction have been implicated in the ADHD etiology. Electroencephalography has been used as a potential biomarker in neuropsychiatric disorders. In this sense, alterations in the brain oscillations pattern have been documented in ADHD patients, but interhemispheric analysis considering sex differences have not been investigated yet. In this work, asymmetries in brain oscillations were investigated over the course of locomotor activity as well as the immunocontent of dopamine (DAT) and norepinephrine (NET) transporters in both sexes of an ADHD animal model. Adolescent Spontaneously hypertensive rats (SHR, used as ADHD model) and Wistar Kyoto rats (KYO, used as control strain). Electroencephalographic recordings were obtained from superficial electrodes implanted in the frontal and parietal cortex during the open field task. Right (RH) and left (LH) hemispheres from frontal cortex and hippocampus were separated for quantification of DAT, NET, and synaptophysin protein immunocontent. In the open field task, the ADHD rat model exhibited hyperlocomotion by an increased distance traveled, mean speed, number of stops, rearing, and grooming. In the frontal cortex, females from the ADHD model showed asymmetries in alpha, beta, and gamma with higher power in the RH than in the LH. NET immunocontent was increased in the frontal cortex of the RH compared to the LH in the control strain (KYO). Our findings revealed that DAT and NET were not associated with the inter hemispheric asymmetries in brain oscillations observed in females from the ADHD model. Considering that EEG asymmetries described were similar to those found in mood disorders such as depression and anxiety, our data suggest that these sex differences may be relevant for the neurobiology of the ADHD and its comorbidities, reinforcing the need for future research on the phenotype.

Key-words: ADHD, SHR, sex differences, brain asymmetries, EEG

LISTA DE ABREVIATURAS

CID - Classificação Internacional de Doenças

DAT - Transportador de dopamina

DAT-KO - Animais *knockout* para o gene do transportador de dopamina

DPN - Dia pós-natal

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DRD4 - Receptor de dopamina D4

DRD5 - Receptor de dopamina D5

HD - Hemisfério direito

HE - Hemisfério esquerdo

HTR1B - Gene codificador do receptor de serotonina 1B

KO - *Knockout*

NET - Transportador de noradrenalina

NIH - *National Institute of Health*

SHR - Ratos espontaneamente hipertensos, do inglês *Spontaneously Hypertensive Rats*

SLC6A3 - Gene codificador do transportador de dopamina (DAT)

SNAP-25 - Proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa

TDAH - Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

WKY - Wistar Kyoto

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico do diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Atualmente, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é o transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância, com uma prevalência mundial de cerca 4% em crianças e adolescentes (MOHAMMADI et al., 2019). É caracterizado pela persistência de 3 sintomas principais: hiperatividade, impulsividade e desatenção (KENEMANS, 2005), os quais formam 3 apresentações do transtorno, de acordo com o Manual Diagnóstico de Desordens Mentais, 5ª edição (DSM-V): predominantemente hiperativa/impulsiva, predominantemente desatenta e apresentação combinada dos 3 sintomas (APA, 2013). Apesar de ser considerada uma desordem do neurodesenvolvimento, relatos recentes da literatura revelam que uma parcela significativa dos pacientes persiste apresentando sintomas até a adolescência (75%) e a idade adulta (66%) - a prevalência mundial em adultos é de cerca de 2,8% (SPENCER; BIEDERMAN; MICK, 2007; PALMA; NATALE; CALIL, 2015; FAYYAD et al., 2017), justificando a avaliação de sintomas ao longo de toda a vida. No geral, os sintomas de hiperatividade/impulsividade reduzem ao longo do desenvolvimento e a desatenção é o sintoma com maior persistência até a idade adulta (PALMA; NATALE; CALIL, 2015).

Desde o século XVIII, os pacientes com sintomas que atualmente são atribuídos ao TDAH já tinham sido descritos por médicos de países europeus em locais como a Grã-Bretanha, Alemanha e França. Na época, os sintomas foram descritos como distração, instabilidade mental, inquietação, hiperexcitabilidade, entre outros. Os indivíduos, por sua vez, eram descritos como “incontroláveis”, apresentando alterações nas “faculdades morais da mente” (CRICHTON, 1798; MARTINEZ-BADÍA; MARTÍNEZ-RAGA, 2015). Em 1902, o médico inglês George Frederick Still descreveu seus pacientes em uma série de palestras no

Hospital *King's College* em Londres, discorrendo sobre as características de crianças com problemas de atenção e inquietação, mas que tinham sua capacidade intelectual intacta. Para Still, havia uma alteração na fisiologia que causava essas alterações, e a condição poderia se tornar um objeto de estudo da ciência (STILL, 1902). Na década de 1950, a descrição científica de crianças com sintomas semelhantes aos atualmente relevantes no TDAH foi ampliada, descrevendo problemas de atenção e propondo a hipótese de que um “mínimo dano cerebral” poderia ser a causa dos sintomas (LAUFER; DENHOFF; SOLOMONS, 1957; MAYES; RAFALOVICH, 2007).

Foi somente na década de 1950 que a visão médica sobre o que posteriormente seria chamado de TDAH pôde ser combinada com um tratamento efetivo, as anfetaminas (LAUFER; DENHOFF; SOLOMONS, 1957; MAYES; RAFALOVICH, 2007). A Benzedrina, uma anfetamina, havia apresentado, por acidente, efeito na hiperatividade e na atenção de crianças em idade escolar (BRADLEY; BOWEN, 1941; COMSTOCK, 2011), e começou a ser utilizada para esse fim na década de 1950 em crianças diagnosticadas com “Transtorno Hiperkinético”, termo utilizado na época (LAUFER; DENHOFF; SOLOMONS, 1957; COMSTOCK, 2011). A Ritalina (metilfenidato), foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América para alterações comportamentais em crianças em 1961 (MAYES; RAFALOVICH, 2007). Porém, os mecanismos de ação desses medicamentos e as alterações responsáveis pelos sintomas do TDAH foram sendo elucidados a partir desse período, já com o diagnóstico e medicação de indivíduos em curso. Até o momento, há muito o que se conhecer sobre a fisiopatologia do TDAH e sobre efeitos a longo prazo da utilização de psicoestimulantes (CORTESE et al., 2018).

A etiologia do TDAH segue não sendo completamente compreendida, mas abrange aspectos genéticos, psicológicos e ambientais (THAPAR et al., 2013). Estudos em gêmeos demonstraram que o TDAH tem uma herdabilidade de cerca de 80% (COOLIDGE et al., 2000;

MARTIN; SCOURFIELD; MCGUFFIN, 2002). A herdabilidade se refere à extensão em que gêmeos monozigóticos são mais concordantes para o TDAH do que gêmeos dizigóticos (FARAONE et al., 2005). Alterações nos genes DRD4, DRD5 e SLC6A3, que codificam os receptores de dopamina dos tipos 4 e 5 e o transportador de dopamina (DAT), respectivamente, são presentes no TDAH, assim como mutações no gene da proteína pré-sináptica SNAP-25 e gene HTR1B dos receptores de serotonina 1B (FARAONE; MICK, 2010). Já do ponto de vista ambiental, fatores como complicações durante a gravidez, prematuridade e deficiências nutricionais já se mostraram associados com a apresentação do transtorno (NIGG; BRESLAU, 2007; SUCKSDORFF et al., 2021), assim como baixa classe social, abuso sexual e negligência familiar (FARAONE; BIEDERMAN, 1998; OUYANG et al., 2008).

O TDAH acarreta em impactos negativos sobre os pacientes do ponto de vista psicológico, social e acadêmico (FARAONE; BIEDERMAN, 1998). Pacientes com TDAH apresentam redução na qualidade de vida (LEE et al., 2016), problemas em relações e habilidades sociais (STRINE et al., 2006; ROS; GRAZIANO, 2018), maiores índices de abuso de substâncias (SUNDQUIST et al., 2015), maior chance de se envolver em acidentes e em crimes (MCCAULEY et al., 2015; YEH et al., 2020) e mostram menor nível de educação formal (BRESLAU et al., 2011). Essas características justificam a importância do TDAH como um problema de saúde pública com impacto econômico significativo para indivíduos, famílias e para a sociedade em geral (SPENCER; BIEDERMAN; MICK, 2007; DALSGAARD et al., 2015; CHANG et al., 2019).

1.2 Diagnóstico e Tratamento

Apesar do avanço na compreensão da fisiopatologia do TDAH pelas ferramentas atuais de biologia molecular, bioquímica e neuroimagem, o diagnóstico ainda permanece essencialmente clínico (KIELING; ROHDE, 2012). Para o TDAH, assim como para os

transtornos psiquiátricos de forma geral, a identificação de biomarcadores com potencial de auxílio no diagnóstico apresenta uma série de dificuldades, como a determinação de um marcador com sensibilidade e especificidade suficientes considerando a heterogeneidade da apresentação da desordem (ROHDE, 2008). Um estudo da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica, em tradução livre) e da *World Federation of ADHD* (Federação Mundial de TDAH, em tradução livre) analisou candidatos a biomarcadores para o TDAH na literatura científica e avaliou a sua qualidade através de 4 critérios: mínimo de 80% de sensibilidade; mínimo de 80% de especificidade; biomarcador confiável, replicável, barato, não-invasivo e de fácil aplicação; e confirmado por pelo menos duas pesquisas originais independentes. Como resultado, apesar de existirem alguns candidatos com potencial para investigação futura, não há biomarcadores identificados para o TDAH considerando os critérios adotados pelos autores, de modo que a sugestão do trabalho é que a utilização de uma série de marcadores em conjunto apresente vantagens em relação ao uso de apenas um marcador isolado (THOME et al., 2012).

Assim sendo, atualmente o diagnóstico de TDAH é baseado no Manual Diagnóstico de Desordens Mentais, 5ª edição (DSM-V), da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2013) e na CID-11 (Classificação Internacional de Doenças), da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018). O diagnóstico clínico requer uma avaliação detalhada dos sintomas atuais e prévios, além da consideração do seu impacto funcional. Ademais, por se tratar de um transtorno que apresenta fatores genéticos, a investigação do histórico dos sintomas na família também é essencial, bem como por ser um transtorno do neurodesenvolvimento, as informações sobre o seu início e desenvolvimento são fundamentais (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020).

Segundo o DSM-V, o TDAH tem 3 apresentações, como citado anteriormente: predominantemente desatenta, predominantemente hiperativa/impulsiva e apresentação

combinada dos 3 sintomas. Para ser diagnosticado, o paciente deve apresentar ao menos 6 entre 9 sintomas de desatenção (para a apresentação desatenta), ao menos 6 entre 9 sintomas de hiperatividade/impulsividade (para a apresentação hiperativa/impulsiva), ou 6 entre 9 nas duas dimensões de sintomas (para a apresentação combinada). Dentre os sintomas de desatenção, destacam-se: facilidade de distração, dificuldade em realizar tarefas que requeiram organização, dificuldade de seguir instruções e de atentar para detalhes. Já na dimensão hiperatividade/impulsividade, temos como exemplos: constante movimento de braços ou pernas, constante interrupção da fala de outros indivíduos e dificuldade em permanecer sentado por longos períodos de tempo, mesmo quando esse é o comportamento esperado (APA, 2013). Além disso, os sintomas devem estar presentes desde antes dos 12 anos de idade, persistirem por pelo menos 6 meses sendo inconsistentes com a fase do desenvolvimento, impactarem de forma negativa a vida social e/ou profissional do paciente, se apresentem em diferentes contextos: em casa, escola, trabalho, amigos, família, etc., e não possuírem uma melhor explicação pela presença de outras alterações neuropsiquiátricas e/ou neurológicas (APA, 2013).

O tratamento para o TDAH envolve múltiplos aspectos, uma vez que as implicações funcionais do transtorno impactam diversas dimensões da vida de um paciente, e o sucesso das intervenções pode ser medido através do aumento da funcionalidade nesses aspectos (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020). O tratamento farmacológico é inicialmente recomendado, exceto quando o diagnóstico é realizado antes dos 6 anos de idade, caso em que intervenções comportamentais e de psicoeducação devem ser implementadas anteriormente ao uso de medicamentos (os EUA são uma exceção nesse caso), (PLISZKA, 2007; POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020).

Os medicamentos utilizados no tratamento do TDAH podem ser divididos em psicoestimulantes e não-estimulantes (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020).

O tratamento de primeira escolha é o metilfenidato, um psicoestimulante cuja ação se baseia no bloqueio do transportador de dopamina (DAT) e do transportador de noradrenalina (NET), aumentando a concentração de ambos neurotransmissores na fenda sináptica, e, por consequência, sua atividade a partir da maior ligação a receptores pós-sinápticos (SEIXAS; WEISS; MULLER, 2012). O metilfenidato é eficaz em cerca de 70% dos casos, sendo assim uma das medicações mais eficazes da psiquiatria e da medicina (LEUCHT et al., 2012). Os efeitos no sistema dopaminérgico possivelmente se dão pelo enfraquecimento de conexões inapropriadas, enquanto os efeitos da estimulação do sistema noradrenérgico podem se dar pelo fortalecimento de conexões no córtex frontal, onde esse sistema é importante para processos de atenção e de regulação emocional (ARNSTEN, 2009). Esses dois sistemas de neurotransmissores estão alterados no TDAH, contribuindo para a apresentação de sintomas (CURATOLO et al., 2009). Ilustrações de sinapses dos dois sistemas, assim como os alvos farmacológicos dos psicoestimulantes, são apresentados na figura 1. O metilfenidato é considerado seguro para o tratamento de TDAH em crianças, adolescentes e adultos (CORTESE et al., 2018), mesmo no que concerne ao abuso de substâncias, preocupação recorrente com o uso de psicoestimulantes (CHANG et al., 2014). O tratamento com psicoestimulantes não aumenta as chances de desenvolvimento de transtorno de abuso de substâncias, e estudos longitudinais evidenciam que o seu uso adequado pode até mesmo reduzir esse risco associado ao TDAH, assim como os riscos de acidentes, de envolvimento em atividades criminosas e as de taxas de suicídio (BIEDERMAN, 2003; LICHTENSTEIN et al., 2012; CHANG et al., 2014; CHEN et al., 2014; CHANG et al., 2017).

Outra opção de psicoestimulante é o uso de anfetaminas, nas formas dextroanfetamina e lisdexanfetamina, cujo mecanismo de ação é muito similar ao do metilfenidato, adicionando o efeito de aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina (FARAONE, 2018). Alguns autores sugerem que a anfetamina deveria ser a primeira escolha de medicamento para o TDAH em

adultos, mantendo o metilfenidato para crianças e adolescentes (CORTESE et al., 2018). Já dentre as opções de medicamentos não-estimulantes, temos principalmente a atomoxetina, inibidora do NET, a guanfacina e clonidina, agonistas dos receptores α -2 (receptores de noradrenalina) e os antidepressivos tricíclicos (SEIXAS; WEISS; MULLER, 2012; POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020). A eficácia desses medicamentos é reduzida se comparada aos psicoestimulantes, e o seu uso é iniciado quando a primeira linha de tratamento não apresenta os resultados esperados ou causa efeitos adversos importantes. Além disso, podem ser indicados dependendo das comorbidades apresentadas pelo paciente (SCAHILL et al., 2001; SEIXAS; WEISS; MULLER, 2012; SCHWARTZ; CORRELL, 2014; WILENS et al., 2015).

Apesar da eficácia do tratamento farmacológico no TDAH, ainda existem algumas limitações, como a redução apenas parcial de sintomas e a verificação de efeitos adversos provocados principalmente pelos psicoestimulantes, como insônia, redução do apetite e náusea (WILENS; MORRISON; PRINCE, 2011). Em conjunto, essas limitações justificam a necessidade de outras modalidades terapêuticas, especialmente para crianças até 5 anos, para as quais não há indicação de início imediato de tratamento medicamentoso, assim como para os casos de resistência ao uso de medicamentos pela família ou pelo paciente, para pacientes com sintomas leves e em casos de diagnóstico incerto (PLISZKA, 2007; POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020).

O estudo realizado pelo *MTA Cooperative Group* em 1999 (Grupo Cooperativo de Estudo de Tratamento Multimodal, em tradução livre) verificou que, em um período de tratamento de 14 meses em crianças diagnosticadas com TDAH de 7 a 9 anos, o tratamento apenas com metilfenidato ou combinado de metilfenidato com intervenções psicossociais geraram resultados similares na diminuição dos sintomas do TDAH, porém, a estratégia combinada foi mais eficaz em aspectos funcionais, como a performance escolar,

relações entre pais e filhos e habilidades sociais (MTA COOPERATIVE GROUP, 1999). Desde então, outras intervenções não-farmacológicas já se mostraram promissoras no tratamento do TDAH, apesar de apresentarem eficácia inferior ao tratamento farmacológico (PLISZKA, 2007). Dentre elas, temos a psicoterapia (PLISZKA, 2007), o treino computadorizado da memória de trabalho, que apresenta benefícios no controle inibitório e nos sintomas de desatenção (KLINGBERG et al., 2005), e alterações na dieta que podem reduzir moderadamente a apresentação de sintomas (SONUGA-BARKE et al., 2013; STEVENSON et al., 2014).

Outras alternativas de terapia não-farmacológica são avaliadas atualmente, como Neurofeedback – treinamento de auto regulação de atividade cerebral através de software (CORTEZE et al., 2016; SUDNAWA et al., 2018), treino cognitivo – tarefas de atenção, processamento de informação, entre outros (CHACKO et al., 2013; CORTESE et al., 2015), treino de habilidades sociais (STOREBØ et al., 2019) e exercício físico regular (GELADÉ et al., 2016). Todavia, essas alternativas ainda não apresentam evidências consistentes de sua eficácia, e mais estudos devem ser realizados até que possam ser indicadas por associações médicas, de modo que seus possíveis benefícios possam ser avaliados tendo em conta potenciais riscos e custos (COGHILL et al., 2021). Dessa maneira, o TDAH é uma desordem com a disponibilidade de tratamentos eficazes, mas ainda limitados em alguns aspectos (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020).

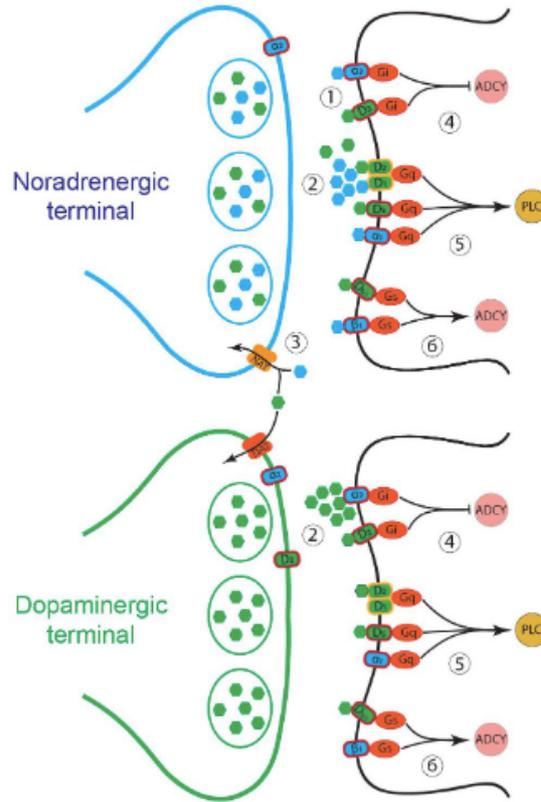


Figura 1: Sinapses noradrenérgica e dopaminérgica (RANJBAR-SLAMLOO; FAZLALI, 2020).

1.3 Diferenças de Sexo

O TDAH apresenta variabilidade na sua apresentação entre os sexos, tendo 5,2% de prevalência mundial em meninos contra 2,7% em meninas (MOHAMMADI et al., 2019); além disso, os meninos apresentam com mais frequência o subtipo hiperativo/impulsivo, enquanto o subtipo desatento é predominante nas meninas (GERSHON, 2002). A apresentação desatenta do TDAH está mais associada com pior desempenho acadêmico, baixa autoestima e pior adaptação funcional em contexto escolar/profissional. Por outro lado, a apresentação hiperativa/impulsiva está mais associada com agressividade, comportamentos de risco e acidentes (WILLCUTT et al., 2012). As diferenças na prevalência do diagnóstico podem ser parcialmente explicadas pelos sintomas que predominam em meninos em meninas, já que indivíduos com o subtipo hiperativo/impulsivo costumam ser mais disruptivos em ambientes sociais e profissionais, como a sala de aula, facilitando a identificação e o encaminhamento

para avaliação e diagnóstico, de forma que a real diferença na prevalência de TDAH entre os sexos é difícil de ser medida (GAUB; CARLSON, 1997). Crianças e adolescentes do sexo masculino com TDAH recebem prescrição de medicamentos com maior frequência, o que também pode estar relacionado com a diferente apresentação de sintomas (SONG et al., 2017; VUORI et al., 2020).

Encontramos dimorfismos sexuais também na resposta ao tratamento. Em adultos, o tratamento com metilfenidato já mostrou maiores efeitos na redução de sintomas em homens (BUITELAAR et al., 2019), apesar de reduzir sintomas em ambos os sexos. Por outro lado, o tratamento com anfetaminas evidenciou resultado oposto, de maiores efeitos na redução de sintomas em mulheres (WEISS et al., 2010). Também já foram verificadas maiores diminuições das taxas de criminalidade em mulheres (46%) do que em homens (32%) promovidas pelo tratamento com metilfenidato (LICHTENSTEIN et al., 2012). Porém, considerando diferentes faixas etárias, uma quantidade maior de estudos não encontrou diferenças de sexo na resposta ao tratamento com psicoestimulantes (SPENCER et al., 2005; BUITELAAR et al., 2012; para uma revisão, ver WILLIAMSON; JOHNSTON, 2015). No caso da atomoxetina, não há diferenças quanto à redução de sintomas, mas mulheres apresentam mais benefícios na regulação emocional (ROBINSON et al., 2008), bem-estar (SPENCER et al., 2006) e relações familiares (WIETECHTA et al., 2012).

Para além das diferenças no diagnóstico e no tratamento, a prevalência de comorbidades também varia entre meninos e meninas com TDAH. Indivíduos diagnosticados com TDAH frequentemente apresentam comorbidades psiquiátricas, incluindo transtorno de ansiedade, depressão maior, transtorno opositivo desafiador, transtorno de conduta, desordem do espectro autista, transtorno de abuso de substâncias, entre outros (JENSEN; STEINHAUSEN, 2014). No sexo masculino, há aumento do risco de exposição a comportamento de risco, de abuso de substâncias (especialmente a partir da adolescência), do

desenvolvimento de transtornos de conduta e de transtornos externalizantes no geral, enquanto meninas e mulheres têm maiores riscos de desenvolverem transtornos de ansiedade (mesmo quando meninos apresentam transtorno de ansiedade, os efeitos sociais parecem ser mais brandos – BECKER et al., 2019), depressão, problemas de sono, bulimia, problemas de relacionamento com seus pares e transtornos internalizantes de forma geral (SKOGLI et al., 2013; WILLIAMSON; JOHNSTON, 2015; BECKER et al., 2018; KANG; KWACK, 2019; BABINSKI; KUJAWA, 2021). Contudo, os controles em alguns estudos que avaliaram comorbidades no TDAH considerando sexo como uma variável fazem comparações de meninos/homens – TDAH e meninas/mulheres – TDAH, e não de meninas/mulheres com e sem TDAH, o que é essencial quando consideramos que transtornos neuropsiquiátricos apresentam dimorfismos sexuais independentemente do TDAH, e, dessa forma, as diferenças de sexo encontradas para essa desordem podem apenas seguir as mesmas tendências da população em geral (TUNG et al., 2016). Aliado a isso e/ou por consequência, os resultados obtidos por esses estudos nem sempre são replicados (BABINSKI et al., 2011). Esses fatores justificam a importância da continuidade na investigação do impacto do sexo na apresentação de comorbidades no TDAH, utilizando os controles adequados, ou seja, indivíduos diagnosticados com TDAH de ambos os sexos e indivíduos controle de ambos os sexos (TUNG et al., 2016).

Apesar de todas as evidências supracitadas, trabalhos na pesquisa pré-clínica com modelos animais em laboratório utilizam exclusivamente animais machos na maioria dos casos, especialmente na neurociência (BEERY; ZUCKER, 2011; MAMLOUK et al., 2020), o que dificulta a compreensão das influências do sexo em processos biológicos e de saúde, uma vez que diferenças estruturais, bioquímicas e fisiológicas no sistema nervoso central (SNC) de machos e fêmeas vêm sendo reconhecidas (SHANSKY; WOOLEY, 2016). A justificativa comumente empregada para a utilização exclusiva de machos é a de que fêmeas apresentam

maior variabilidade e de que a complexidade dos experimentos aumenta significativamente com o controle da fase do ciclo estral, contudo, evidências empíricas sugerem que esse não seja o caso para medidas comportamentais, morfológicas, fisiológicas e moleculares no SNC (PRENDERGAST; ONISHI; ZUCKER, 2014; MCCARTHY, 2015), de modo que a variabilidade em fêmeas não é maior do que em machos, nem mesmo quando elas são utilizadas sem controle do ciclo estral (BECKER et al., 2016). Embora os fatores sociais e culturais sejam importantes na avaliação das diferenças de sexo em doenças que acometem o SNC, as diferenças biológicas também desempenham papel fundamental na etiologia e fisiopatologia destas desordens e não podem ser negligenciadas (SHANSKY; WOOLEY, 2016).

Em 2015, o *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América anunciou a intenção de aplicar regras de uso de fêmeas para aplicantes de projetos com modelos animais de vertebrados, e instruções gerais para a aplicabilidade vêm sendo discutidas (MCCARTHY, 2015; MILLER et al., 2017; GARCIA-SIFUENTES; MANEY, 2021). Na neurociência, o viés de utilização exclusiva de machos ou de não-especificação do sexo em trabalhos está reduzindo, porém ainda é presente em grande proporção (WILL et al., 2017).

1.4 Fisiopatologia do TDAH

Inicialmente, devido ao seu impacto em funções executivas, como controle inibitório, atenção, memória de trabalho, planejamento e organização (BROWN, 2009), a pesquisa das alterações neurobiológicas no TDAH explorou a região do córtex pré-frontal com maior ênfase, e esses estudos verificaram alterações funcionais e atraso no desenvolvimento dessa região (CASTELLANOS et al., 1996; FILIPEK et al., 1997). Estudos posteriores replicaram esses resultados iniciais e demonstraram uma média de 2-3 anos de atraso no neurodesenvolvimento de crianças com TDAH (SHAW et al., 2007; HOOGMAN et al., 2017). Os estudos mais recentes também ampliaram as áreas de interesse, e encontraram redução de volume em

diversas estruturas, como o Nucleus Accumbens, hipocampo e amígdala (HOOGMAN et al., 2017) e alterações em circuitos frontoparietais, frontocerebelares, mesocorticolímbicos, na conexão entre o Estriado Ventral e no Córtex Pré-Frontal dorsolateral (regulação emocional) (POSNER et al., 2013; GALLO; POSNER, 2016).

No aspecto neuroquímico, pacientes com TDAH apresentam reduções na atividade dopaminérgica nas vias mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal que possivelmente estão relacionadas com problemas no controle executivo em regiões anteriores do cérebro (CURATOLO et al., 2009). O sistema noradrenérgico também apresenta modificação, afetando os processos de atenção em regiões corticais posteriores (CURATOLO et al., 2009), e de processo inibitório em regiões anteriores (RUSSELL, 2002).

Outro aspecto da fisiopatologia sugerido como potencial base para o TDAH é o de assimetria cerebral (BOIX et al., 1998). Assimetrias cerebrais são diferenças de estrutura e/ou função entre o hemisfério cerebral direito (HD) e o hemisfério cerebral esquerdo (HE) (WANG et al., 2020). As evidências para o envolvimento de assimetrias cerebrais no TDAH serão discutidas com mais detalhes nas seções seguintes.

1.5 Assimetrias cerebrais

Assimetria cerebral ou lateralidade são termos que se referem à dominância de um hemisfério cerebral sobre atividades e funções específicas, processo essencial para o processamento cognitivo e emocional (WANG et al., 2020) e que consiste em diferenças em circuitos neurais entre os hemisférios, correlacionadas com assimetrias nas substâncias branca e cinzenta (DUBOC et al., 2015). Indivíduos saudáveis apresentam assimetrias na espessura e área de superfície do córtex cerebral (KONG et al., 2018), e também em estruturas subcorticais como a amígdala, hipocampo, Nucleus Accumbens e tálamo (GUADALUPE et al., 2017). Ademais, assimetrias fisiológicas são fundamentais para funções como a linguagem (WANG

et al., 2020; KUO; MASSOUD, 2022) e atenção espacial (SZCZEPANSKI; KASTNER, 2013). Pacientes que passaram por uma remoção cirúrgica do corpo caloso, estrutura responsável pela conexão entre os hemisférios cerebrais, oferecem uma oportunidade única para a compreensão da importância fisiológica das assimetrias (DUBOC et al., 2015), e vêm sendo investigados desde a década de 1960 (GAZZANIGA; BOGEN; SPERRY, 1962). Esses sujeitos são incapazes de nomear objetos apresentados no seu campo visual esquerdo ou tocados pela mão esquerda, mas conseguem identificar a presença de objetos nesse campo visual através da realização de desenhos ou com o dedo indicador, confirmando que o HD percebeu a informação (GAZZANIGA; BOGEN; SPERRY, 1962). Outros estudos similares evidenciam a dominância do HE para a linguagem, solução de problemas, interpretações lógicas e percepção de detalhes, enquanto há dominância do HD para tarefas de atenção espacial e percepção visual global (GAZZANIGA, 2005).

As assimetrias cerebrais também estão presentes em outros vertebrados, e até mesmo em invertebrados. Primatas mostram assimetrias faciais na expressão de emoções (LINDELL, 2013), preferência lateral nas habilidades motoras e dominância do HE nas vocalizações, assim como roedores (EHRET, 1987; ROGERS, 2009; OCKLENBURG; STROCKENS; GUNTURKIN, 2013). Ainda em roedores, a redução da assimetria na circuitaria do hipocampo está relacionada com déficits de memória espacial e de trabalho (GOTO et al., 2010), e assimetrias de neurotransmissores já foram verificadas (OKE; LEWIS; ADAMS, 1980; BARNÉOUD et al., 1990), assim como em Peixes-Zebra (HONG et al., 2013; DECARVALHO et al., 2014). Roedores também apresentam assimetria estrutural (DIAMOND et al., 1983; SLOMIANKA; WEST, 1987; BULMAN-FLEMING et al., 1992; KAPLAN et al., 2003).

A existência de lateralidade em diferentes espécies sugere que essa característica é evolutivamente importante, podendo ter sido preservada ou adquirida independentemente

(DUBOC et al., 2015). Em humanos, a assimetria inter-hemisférica já mostrou ser importante para a função cognitiva através de técnicas de neuroimagem (GOTTS et al., 2013). A lateralidade pode ser vantajosa por permitir que os hemisférios realizem diferentes funções em paralelo (ROGERS; ZUCCA; VALLORTIGARA, 2004; DADDA; BISAZZA, 2006), podendo ser o resultado de um espaço limitado para regiões no córtex cerebral (BARNÉOUD; DER LOOS, 1993). Ainda, a lateralização de funções pode ocorrer por uma desvantagem na duplicação de estruturas cerebrais e pelos limites de tempo para a transmissão de estímulos através do corpo caloso de um hemisfério para outro (TOGA; THOMPSON, 2003).

Do ponto de vista funcional, as oscilações cerebrais registradas no eletroencefalograma (EEG) apontam para a presença de assimetrias fisiológicas (WEBER, 2005), com possíveis influências recíprocas entre o HD e o HE na região frontal para a regulação de funções, como em comportamentos de aproximação/afastamento e cognição social (GARTSTEIN et al., 2020). A assimetria de ondas alfa (8-12 Hz) no córtex frontal é um dos fenótipos mais investigados nesse aspecto (METZEN et al., 2022), e já foi proposta como biomarcador para depressão maior (QURAAN et al., 2014), uma vez que o aumento de ondas alfa na região frontal do HE em relação ao HD é associado com alteração na resposta a estímulos negativos, com reações hormonais e do sistema nervoso autônomo exacerbadas frente ao estresse, acarretando em aumento do medo e redução da motivação (MEYER et al., 2015). A assimetria frontal de alfa também já foi investigada em transtornos de ansiedade, TDAH, transtornos internalizantes, entre outros (ALLEN et al., 2018), porém, seu papel como biomarcador de uma desordem específica ainda é questionado, considerando que a interpretação do fenótipo é complexa e outros aspectos afetivos e cognitivos podem estar envolvidos (GABLE et al., 2018; METZEN et al., 2022). A assimetria de ondas alfa também apresenta replicabilidade no córtex parietal de indivíduos saudáveis, ou seja, se apresenta de forma fisiológica (KOLLER-

SCHLAUD et al., 2020), também podendo estar envolvida com regulação emocional (METZEN et al., 2022).

Assume-se que as lateralizações funcionais devem apresentar substratos neuroquímicos (RAMÍREZ-SANCHEZ et al., 2021), e, os sistemas de neurotransmissores dopaminérgico e noradrenérgico apresentam lateralidade nas suas concentrações e atividade em humanos (OKE et al., 1978; GLICK; ROSS; HOUGH, 1982; WAGNER JR. et al., 1983) e roedores (OKE; LEWIS; ADAMS, 1980; ROSEN et al., 1984; SHAPIRO; GLICK; HOUGH, 1986; SULLIVAN, 2004; YOUNG; WILLIAMS, 2010). Em humanos, estudos post-mortem evidenciaram a lateralização de neurônios noradrenérgicos no núcleo ventrolateral do tálamo direito (OKE et al., 1978) e dos níveis de dopamina nos núcleos da base e no Globo pálido no HE (GLICK; ROSS; HOUGH, 1982; WAGNER JR. et al., 1983). Em roedores, porções anteriores do tálamo apresentam maiores concentrações de noradrenalina no HE, oposto do que é exibido em porções posteriores (OKE; LEWIS; ADAMS, 1980, 1980). Quando os animais são submetidos a um protocolo de recompensa a partir do comportamento de pressionar uma alavanca, ocorre um aumento na liberação de noradrenalina somente na amígdala esquerda após a experiência positiva de incremento na quantidade de recompensa de comida, enquanto a experiência oposta acarreta em aumento de liberação de noradrenalina apenas na amígdala direita (YOUNG; WILLIAMS, 2010). No córtex frontal de ratos, a dopamina liberada pela via mesocortical tem papel na resposta ao estresse de forma lateralizada, de maneira que a atividade dopaminérgica no HD é responsável pela ativação de respostas ao estresse, enquanto o HE tem papel de inibição inter-hemisférica dessa resposta (SULLIVAN, 2004).

Variáveis como dimorfismo sexual e período do desenvolvimento, já exploradas por sua importância para o TDAH, também são essenciais para a compreensão das assimetrias cerebrais (HIRNSTEIN; HUGDAHL; HAUSMANN, 2019; GARTSTEIN et al., 2020). Do ponto de vista estrutural, assimetrias de volume são encontradas em direções diferentes em

homens e mulheres, como verificado por GUADALUPE et al., 2017 e KONG et al., 2018, em meta-análises envolvendo 15847 e 17141 indivíduos, respectivamente. Regiões encefálicas como o Globo Pálido e o córtex entorrinal apresentam essas diferenças, e assimetrias de volume se alteram durante o desenvolvimento fisiológico e ao longo da vida, fenômeno especialmente perceptível pelo aumento da espessura cortical no HE com o avanço da idade (GUADALUPE et al., 2017; KONG et al., 2018). Além disso, avaliações através de EEG e neuroimagem demonstram que homens possuem maior assimetria do que mulheres, mas investigações adicionais são necessárias para compreender se há alguma relação desse fenótipo com desempenho em tarefas cognitivas (HIRNSTEIN; HUGDAHL; HAUSMANN, 2019).

Por outro lado, a relação de assimetrias com respostas emocionais já foi verificada e mulheres apresentaram maiores respostas na amígdala do HE para estímulos negativos (STEVENS; HAMANN, 2012). As alterações de assimetria ao longo do desenvolvimento de crianças também já mostraram relação com alterações de temperamento, e diferiram entre meninos e meninas (GARTSTEIN et al., 2020). Roedores exibem assimetrias no córtex frontal na resposta emocional ao estresse, as quais são influenciadas por manipulação durante o desenvolvimento dos animais e pelo sexo, mesmo que o efeito de tais influências ainda precise ser investigado (SULLIVAN, 2004). Assimetrias também já foram associadas com alterações em genes envolvidos com hormônios esteroides (GUADALUPE et al., 2015), reforçando a relevância do dimorfismo sexual para o fenótipo, mesmo que nem todas as diferenças verificadas possam estar relacionadas com hormônios, como aquelas presentes em crianças antes da puberdade (HAHN; JANSEN; HEIL, 2010).

Em modelos animais, ratas têm uma maior concentração de dopamina e dos terminais desse neurotransmissor do que machos no estriado no lado contralateral ao sentido do movimento de rotação (SHAPIRO; GLICK; HOUGH, 1986). Apesar dessas evidências, nossa compreensão das assimetrias cerebrais ainda é descritiva, e mais investigações são necessárias

para a compreensão do seu significado biológico, considerando que esse conceito é dinâmico e global (RAMÍREZ-SÁNCHEZ et al., 2021).

1.6 Assimetrias cerebrais no TDAH

Atentando para a importância funcional das assimetrias cerebrais, temos que, se elas forem afetadas de alguma maneira, perturbações podem surgir (WANG et al., 2020). Dessa forma, algumas patologias podem modular, exacerbar ou surgir a partir de alterações em assimetrias cerebrais (DOUGLAS et al., 2018). Os transtornos neuropsiquiátricos e do neurodesenvolvimento estão entre essas patologias, como esquizofrenia, TDAH, depressão, entre outros que podem ser impactados por aumento ou diminuição de lateralidade estrutural ou funcional (WANG et al., 2020; MUNDORF; PETERBURS; OCKLENBURG, 2021). A causa da associação entre alterações de assimetria e transtornos psiquiátricos ainda não é compreendida, mas é possível que as alterações genéticas presentes nos transtornos se sobreponham com alterações genéticas envolvidas com a lateralização do SNC (SHA et al., 2021). O estresse, fator ambiental essencial para a compreensão de desordens psiquiátricas, também pode estar envolvido na ontogenia das assimetrias inter-hemisféricas, evidenciando que tanto fatores genéticos quanto ambientais podem influenciar a apresentação de um fenótipo similar em diferentes transtornos (BERRETZ et al., 2020).

Pacientes apresentam alterações na simetria anatômica e funcional de forma relativa, ou seja, transtornos psiquiátricos nem sempre estão acompanhados desse fenótipo (MUNDORF; PETERBURS; OCKLENBURG, 2021). No caso do TDAH, esse aspecto é perfeitamente compreensível, uma vez que a heterogeneidade da desordem é considerável e ainda não é completamente elucidada (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020), apesar de indícios de que hormônios esteroides, sexo e o subtipo do TDAH exerçam papel na heterogeneidade das assimetrias verificadas no transtorno (ERNST et al., 1998; CHEN et al.,

2021). No TDAH, a ideia de que assimetrias cerebrais poderiam influenciar o transtorno de alguma forma veio de estudos nos quais pacientes com lesões no HD e alterações estriatais exibiram problemas de atenção (HEILMAN; VOELLER; NADEAU, 1991). A partir disso, surgiu a hipótese de que déficits funcionais no HD seriam responsáveis pela fisiopatologia do TDAH, especialmente em conexões frontoestriatais (STEFANATOS; WASSERSTEIN, 2001; DOI; SHINOHARA, 2017). Dentre as alterações no HD, temos redução do fluxo sanguíneo na porção ventral do córtex pré-frontal medial e do córtex orbitofrontal (LEE et al., 2005), redução do volume da região dorsolateral do córtex pré-frontal (YEO et al., 2003) e redução do processamento do HD em indivíduos com altos níveis de sintomas de desatenção durante uma tarefa visual (MOHAMED et al. 2015).

Por outro lado, pacientes com TDAH apresentam alterações no corpo caloso e na transmissão de sinais entre os hemisférios, e não somente déficits específicos no HD (HALE et al., 2009b; KEUNE et al., 2011). Há maiores índices de assimetria calculados para hipocampo, tálamo e amígdala no TDAH (DOUGLAS et al., 2018). Essas alterações apresentam correlação positiva com o subtipo desatento (ROLFE; KIRK; WALDIE, 2007) e variam com os sintomas e o sexo (LIN et al., 2020; LIN et al., 2022). Ademais, o HE exibe redução do volume do Núcleo Caudado que está correlacionada com a desatenção (HYND et al., 1993; DANG et al., 2016). No EEG, pacientes exibem assimetrias na potência absoluta e elevação na coerência das oscilações entre os hemisférios (CHABOT et al., 1999) e redução do envolvimento do hemisfério esquerdo durante uma tarefa de atenção sustentada (MOHAMED et al., 2016), de forma que déficits na conectividade entre os hemisférios são mais prováveis do que alterações isoladas em um hemisfério (ROESSNER et al., 2004; CHEN et al., 2016; KIISKI et al., 2020).

Alterações como essas também já foram verificadas em um modelo animal do TDAH, os animais SHR (ratos espontaneamente hipertensos, do inglês *Spontaneously Hypertensive*

Rats). BOIX et al., 1998, avaliando apenas machos, evidenciaram redução da assimetria do sistema dopaminérgico no Nucleus Accumbens através da avaliação do *turnover* de dopamina e redução da assimetria da concentração de noradrenalina no neocórtex. Os autores sugeriram que haveria importância das assimetrias para a fisiopatologia do TDAH e também para a resposta aos medicamentos, como já havia sido proposto por outros autores a partir de dados com pacientes (MALONE; KERSHNER; SWANSON, 1994) e como foi posteriormente evidenciado a partir da melhora da performance desencadeada pelo metilfenidato em crianças e adolescentes em tarefas de atenção nas quais atividade assimétrica adequada se mostrou essencial (LUBOW et al., 2005; SILK et al., 2014). Já HA et al., 2020 encontraram um atraso na maturação de assimetrias através da avaliação de conexões metabólicas em machos SHR.

Análises eletroencefalográficas corroboram a hipótese de alterações na conectividade inter-hemisférica no TDAH (KIISKI et al., 2020). Pacientes com sintomas de desatenção, e/ou de depressão, e/ou com familiares com TDAH e/ou do sexo feminino apresentam correlação com assimetrias nas bandas theta, alfa e gama na região frontal (BAVING; LAUCHT; SCHMIDT, 1999; HALE et al., 2010; KEUNE et al., 2015; LONGARZO et al., 2020), e os déficits na atenção seletiva apresentam correlação com assimetrias na banda beta na região parietal (HALE et al., 2014). As assimetrias frontais na banda alfa são as mais descritas e estão presentes na infância e adolescência, persistindo até a fase adulta (HALE et al., 2009a), podendo apresentar relação com as alterações na assimetria do sistema dopaminérgico (VOLLEBREGT et al., 2016). Apesar dessas evidências, há problemas na replicação de resultados que podem advir da heterogeneidade do transtorno, das diferentes fases do desenvolvimento avaliadas e de diferenças metodológicas no EEG (HAGEMANN et al., 2005; SMITH et al., 2017; ALPERIN et al., 2019). Ainda, assimetrias no EEG não foram avaliadas considerando ambos os sexos do modelo animal mais validado para o estudo do TDAH, os animais SHR (MENESES et al., 2011), o que é de grande importância, uma vez que alterações

do TDAH no EEG variam consideravelmente entre os sexos e não podem ser compreendidas com base na literatura que utiliza com maior frequência apenas machos (DUPUY et al., 2014).

Atualmente, alteração na assimetria cerebral é considerada como um fenótipo no TDAH e apresenta correlação com a severidade dos sintomas, mesmo sendo heterogênea (SCHRIMSHER et al., 2002; KIISKI et al., 2020; HE et al., 2022). As alterações de assimetria no TDAH podem ser um desvio do neurodesenvolvimento (SHAW et al., 2009; HA et al., 2020) ou um atraso na maturação que é eventualmente normalizado (NAKAO et al., 2011), considerando que o neurodesenvolvimento fisiológico envolve o aumento de algumas assimetrias e a redução de outras (SHAW et al., 2009), e já foi constatado aumento e/ou diminuição da lateralidade no TDAH, dependendo do aspecto avaliado (LI et al., 2019; LI et al., 2021). Essas evidências sugerem que alterações da lateralidade inter-hemisférica, sendo aumentos ou diminuições, podem oferecer entendimento importante sobre a neurobiologia do TDAH (WU et al., 2020; POSTEMA et al., 2021).

1.7 Modelos animais para o estudo do TDAH

A utilização de modelos animais para o estudo do TDAH é fundamental para a compreensão de aspectos neuroquímicos, genéticos e ambientais que contribuem para a desordem, permitindo o controle do ambiente e das influências e também o emprego de métodos invasivos que não poderiam ser utilizados em pacientes (REGAN; WILLIAMS; VORHEES, 2022). Desse modo, a utilização de modelos vem contribuindo para a caracterização da neurobiologia do TDAH (SIMCHON; WEIZMAN; REHAVI, 2010).

Para que um modelo animal seja válido, ele deve preencher a validade de face, ou seja, precisa mimetizar os principais sintomas do transtorno, sendo eles, para o TDAH, hiperatividade, impulsividade e desatenção; deve preencher a validade de construto, o que significa apresentar alterações fisiopatológicas equivalentes àquelas encontradas em pacientes,

como variantes dos genes do sistema dopaminérgico e/ou alterações dos níveis de dopamina no estriado; e deve preencher a validade preditiva, provendo informações anteriormente desconhecidas sobre a desordem (SONTAG et al., 2010). Assim, há modelos animais que já apresentaram características como essas, contudo, tendo em conta as influências poligenéticas e ambientais do transtorno, assim como aspectos ainda desconhecidos da etiologia e da fisiopatologia, os modelos animais apresentam algumas limitações, mas cada um é capaz de contribuir em diferentes aspectos para a pesquisa (REGAN; WILLIAMS; VORHEES, 2022).

Existem, atualmente, modelos de indução farmacológica, como a exposição neonatal à nicotina, acarretando em hiperatividade e desatenção que podem ser revertidas com metilfenidato (ZHU et al., 2017). A destruição de neurônios dopaminérgicos através da utilização de 6-hidroxidopamina em roedores neonatos também gera um fenótipo semelhante ao TDAH, com hiperatividade que é reduzida por psicoestimulantes (DAVIDS et al., 2002).

Além disso, há modelos de indução por fatores ambientais, como em filhotes cujas mães foram expostas ao estresse durante a gravidez e que exibem hiperatividade como consequência, a qual é revertida com agonistas dopaminérgicos (SON et al., 2007). Ademais, a exposição ao chumbo, que é associada com aumento da prevalência do TDAH em crianças (AGUIAR et al., 2010), acarreta em hiperatividade revertida com anfetamina em roedores (CORY-SLECHTA, 2003), assim como desatenção (STANGLE et al., 2007) e redução da sinalização dopaminérgica (REGAN; WILLIAMS; VORHEES, 2022).

Finalmente, há modelos genéticos para o estudo do TDAH. Os animais Coloboma são *Knockout* (KO) para a proteína SNAP-25 e podem ser utilizados porque polimorfismos para esse gene estão associados com o TDAH (FENG et al., 2005). Eles apresentam hiperatividade e alterações nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, mas não têm prejuízos de atenção (HESS; COLLINS; WILSON, 1996). Os animais DAT-KO apresentam hiperatividade associada com a alteração genética no transportador de dopamina, porém, pacientes com

TDAH não apresentam redução dos níveis de DAT (SONTAG et al., 2010). A cepa SHR é um dos modelos animais mais estudados e validados para o TDAH (MENESES et al., 2011). Os animais SHR apresentam a desordem ao longo do amadurecimento, o que é importante para desordens do neurodesenvolvimento (WILLNER, 1986). Apesar de desenvolverem hipertensão na vida adulta, durante a infância e adolescência eles exibem alterações características do TDAH (MENESES et al., 2011). Quanto à validade de face, os SHR apresentam aumento da locomoção na tarefa de campo aberto (SAGVOLDEN et al., 2000), impulsividade em tarefas de escolha entre recompensas reduzidas e imediatas ou expandidas e tardias (BOIX et al., 1998), e problemas em sustentar a atenção por períodos prolongados em tarefas de reforço de intervalo fixo (SAGVOLDEN et al., 2000). Em relação à validade de construto, a linhagem apresenta redução dos volumes do córtex frontal e do hipocampo (SABBATINI et al., 2000; TOMASSONI et al., 2004), polimorfismos no gene do DAT (BOBB et al., 2005; MILL; SAGVOLDEN; ASHERSON, 2005) e hipofunções dopaminérgicas nas vias mesolímbica e mesocortical (SAGVOLDEN et al., 2005). Por fim, essa cepa também apresenta validade preditiva porque prevê correlatos de TDAH em seres humanos quanto ao comportamento, alterações genéticas e neurobiológicas (SAGVOLDEN et al., 2005). Na resposta ao tratamento com metilfenidato, há uma melhora de atenção e na impulsividade (HART et al., 2013), porém o psicoestimulante não é capaz de reverter a hiperatividade dos animais (LEFFA et al., 2019). Quanto às diferenças de sexo, BAYLESS et al (2015) compararam a validade do uso de SHR machos e fêmeas e concluíram que o modelo tem características suficientes para ser utilizado para ambos os sexos, e de fato, os animais SHR apresentam uma série de características importantes no TDAH (REGAN; WILLIAMS; VORHEES, 2022). Tendo em vista o impacto do dimorfismo sexual na sintomatologia do TDAH, neste trabalho as abordagens estudadas serão investigadas em ambos os sexos do modelo animal do transtorno.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar diferenças sexuais nas assimetrias cerebrais, do ponto de vista funcional e neuroquímico, em adolescentes de ambos os sexos do modelo animal mais estudado para o TDAH, os animais SHR, utilizando animais Wistar Kyoto (KYO) como linhagem controle.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a atividade locomotora e o comportamento do tipo-ansioso em ambos os sexos da linhagem SHR e comparar com o seu controle (KYO) nos dias pós-natal (DPN) 55-59, equivalentes ao período do fim da adolescência dos animais.
- Verificar a atividade elétrica cerebral nos hemisférios direito e esquerdo (HD e HE) dos lobos frontal e parietal pelo EEG em ambos os sexos da linhagem SHR e comparar com o seu controle (KYO).
- Comparar o imunoconteúdo do DAT, NET e sinaptofisina em ambos os hemisférios do córtex frontal e do hipocampo da linhagem SHR com o seu controle (KYO).

PARTE III

DISCUSSÃO

Neste trabalho foram avaliadas as assimetrias cerebrais em ambos os sexos de um dos modelos animais mais estudados para o TDAH. Considerando dados prévios da literatura, este é um trabalho pioneiro no estudo não somente das assimetrias cerebrais, bem como na investigação do dimorfismo sexual, pois os trabalhos que investigaram esse fenótipo impactante em transtornos mentais o fizeram apenas em machos, o que limita o papel do dimorfismo sexual para o entendimento da complexa heterogeneidade do TDAH.

A partir da realização da tarefa de campo aberto em uma única sessão durante a fase equivalente à adolescência nos animais, fomos capazes de confirmar a hiperatividade do modelo animal do TDAH pelo aumento de parâmetros locomotores e exploratórios durante os 20 minutos de campo aberto. Além disso, houve efeito de linhagem no número de groomings durante a tarefa, já que a linhagem SHR apresentou aumento em relação à KYO. O aumento da atividade locomotora e hiperatividade estão entre as principais características do TDAH (APA, 2013) e já são bem estabelecidas em ambos os sexos do modelo SHR (BAYLESS et al., 2015; NUNES et al., 2018).

Entretanto, quando avaliamos o comportamento de grooming, podemos obter algumas interpretações sobre o autocuidado, o comportamento relacionado a situações de estresse e ansiedade (FRANÇA et al., 2018; ROJAS-CARVAJAL et al., 2018), ou seja, com aspectos emocionais cuja avaliação costuma ser deixada em segundo plano no TDAH, sendo a prioridade costumeiramente dada aos aspectos cognitivos (ALPERIN et al., 2019). A linhagem SHR apresentou aumento no grooming, o que sugere que alterações emocionais podem estar presentes. Análises mais detalhadas do comportamento de grooming seriam capazes de discernir a presença de comportamento do tipo-ansioso, tais como as do algoritmo proposto por KALUEFF; TUOHIMAA (2005) para análise de grooming durante tarefas

comportamentais em ratos, que avalia transições entre diferentes padrões de grooming, interrupções do comportamento, latência para o início, tempo total, entre outros.

No TDAH, o sexo feminino apresenta maiores comorbidades com transtornos emocionais internalizantes, como ansiedade e depressão, o que já foi demonstrado em pacientes crianças e adolescentes (MARTEL, 2013; SKOGLI et al., 2013). Contudo, as diferenças são verificadas quando se comparam meninos e meninas com TDAH, e não foram comparadas meninas com TDAH com meninas sem TDAH, o que seria essencial tendo em conta que transtornos neuropsiquiátricos variam entre os sexos independentemente do TDAH (TUNG et al., 2016). Sabemos que, apesar de transtornos de ansiedade serem mais comuns e mais severos em meninas do que meninos com TDAH (BECKER et al., 2019), eles são mais comuns em ambos os sexos quando comparados com a população em geral (TUNG et al., 2016).

O principal propósito desse trabalho era de identificar alterações nas assimetrias cerebrais acompanhadas de mudanças comportamentais em machos e fêmeas do modelo animal mais validado para o estudo do TDAH. Como mencionado anteriormente, o aumento ou a diminuição da assimetria cerebral fisiológica já são verificados no TDAH pelo volume de estruturas corticais e subcorticais (KONG et al., 2018), do fluxo sanguíneo cerebral (LEE et al., 2005), nos padrões de conectividade verificados com métodos de neuroimagem (VAN EWIJK et al., 2012), da avaliação dos níveis e/ou atividade de neurotransmissores (BOIX et al., 1998), do EEG (HIRNSTEIN; HUGDAHL; HAUSMANN, 2019; LONGARZO et al., 2020) e já mostraram diminuição com o tratamento com psicoestimulantes (DOUGLAS et al., 2018).

Utilizamos o EEG como método de análise porque sua utilidade em identificar alterações em pacientes com TDAH é reconhecida pela Agência reguladora de drogas e alimentos (*Food and Drug Administration* - FDA) dos Estados Unidos da América, que também aprovou o primeiro biomarcador para o TDAH, em 2013, que se baseia na razão

theta/beta no EEG (FDA, 2013). Ademais, a correlação entre assimetrias no EEG e em parâmetros de neuroimagem com ressonância magnética funcional também já foi verificada no TDAH (LONGARZO et al., 2020). A avaliação de proteínas do sistema dopaminérgico, noradrenérgico e de função sináptica no geral fornece uma oportunidade de verificar a coexistência de assimetrias funcionais no EEG com seus substratos neuroquímicos (RAMÍREZ-SÁNCHEZ et al., 2021). Finalmente, o córtex frontal e parietal foram as regiões escolhidas para análise porque apresentam alterações morfológicas e funcionais no TDAH (CURATOLO et al., 2009).

Somente as fêmeas SHR exibiram assimetria no poder do EEG, nas bandas alfa, beta e gama (lento, médio e rápido), com maior poder no hemisfério direito (HD) para essas bandas. Os outros grupos não apresentaram diferenças entre hemisférios no poder de nenhuma banda de acordo com o teste de Wilcoxon pareado, onde os 2 hemisférios cerebrais são pareados, permitindo que cada animal seja o seu próprio controle.

Assimetria frontal nas ondas alfa é um dos fenótipos mais estudados quanto à lateralidade no EEG, demonstrando boa replicabilidade (METZEN et al., 2022). Ele já foi proposto como potencial biomarcador para depressão (QURAAN et al., 2014), porém pacientes com esquizofrenia, ansiedade e outras desordens psiquiátricas também exibem esse padrão (ALLEN et al., 2018), de modo que sua especificidade para depressão pode ser questionada, e, por consequência, seu potencial como biomarcador. As ondas alfa são classicamente consideradas inibitórias, de modo que seu poder em uma região estaria inversamente correlacionado com a atividade neuronal no local (DAVIDSON et al., 1990; COOK et al., 1998). Entretanto, atualmente elas já têm papel reconhecido em processos ativos, como de atenção e de consciência, de forma integrada com as frequências beta e gama (PALVA & PALVA, 2007). Em processos de atenção, a frequência alfa tem importância no seu aspecto

inibitório, de forma a suprimir estímulos irrelevantes, e no seu aspecto ativo, selecionando e processando temporalmente a informação (KLIMESCH, 2012).

A assimetria frontal de ondas alfa já foi verificada em ambos os sexos de pacientes com TDAH, na infância (HALE et al., 2010; BAVING; LAUCHT; SCHMIDT, 1999), na adolescência (ELLIS et al., 2017; ALPERIN et al., 2019) e na idade adulta (HALE et al., 2009a; KEUNE et al., 2011; KEUNE et al., 2015; LONGARZO et al., 2020). No presente trabalho, o aumento do poder da banda alfa no HD em relação ao HE foi encontrado no modelo animal do TDAH, mas apenas nas fêmeas. BAVING et al., 1999 também encontraram aumento de alfa no HD quando avaliando crianças com TDAH, mas o fenótipo estava presente em meninos, enquanto meninas apresentavam o oposto ($HE > HD$). Essa diferença pode surgir a partir da diferente fase do desenvolvimento avaliada, considerando que animais adolescentes foram avaliados no presente estudo, e que, em adultos, KEUNE et al., 2015 encontraram o mesmo padrão deste trabalho ($HD > HE$) tanto em homens quanto em mulheres. Ademais, nesse caso o aumento de alfa no HD esteve positivamente correlacionado com o sexo feminino e com sintomas e comorbidades mais comumente apresentadas por pacientes com TDAH do sexo feminino, como desatenção e depressão (KEUNE et al., 2015; TUNG et al., 2016). Os resultados de ALPERIN et al., 2019 corroboram a ideia de que aspectos emocionais impactam a assimetria frontal de alfa, já que os autores, investigando adolescentes com TDAH, verificaram que aumento do poder de alfa no HD estava presente em ambos os sexos e se correlacionava com os sintomas do transtorno, mas apenas em indivíduos com menores níveis de afeto negativo (experiência de estresse emocional, raiva, angústia, etc.) e nos casos de maior inconsistência na disciplina aplicada pelos pais, evidenciando que, além da fase do desenvolvimento e do sexo, a heterogeneidade emocional presente no TDAH precisa ser considerada na compreensão do fenótipo (ALPERIN et al., 2019).

De forma complementar a essa complexidade, crianças com TDAH apresentam o mesmo padrão de aumento de alfa no HD de forma correlacionada com aspectos genéticos. HALE et al., 2010 demonstrou que crianças e adolescentes com TDAH cujos pais também apresentavam a desordem exibiam maior assimetria frontal de alfa do que aqueles com TDAH cujos pais não tinham o diagnóstico, em uma utilização do histórico familiar como aproximação de um parâmetro de carga genética correlacionada ao TDAH. Assim, a heterogeneidade do TDAH pode se originar parcialmente das diferenças na carga genética associada ao transtorno de cada indivíduo (HALE et al., 2010), levando em conta que o TDAH, o EEG e as assimetrias cerebrais têm influências genéticas reconhecidas e que podem até mesmo se sobrepor (GESCHWIND et al., 2002; SMALLEY et al., 2004; LOO; SMALLEY, 2008; POLANCZYK et al., 2015; SHA et al., 2021). A partir dessa perspectiva, consideramos que o modelo animal do TDAH utilizado neste estudo, sendo um modelo genético e tendo replicado a assimetria frontal na banda alfa, mesmo que somente em fêmeas, é adequado para mimetizar indivíduos com maior carga genética associada ao TDAH e apresenta especial oportunidade na investigação desse aspecto considerando a sua validade preditiva (MENESES et al., 2011; REGAN; WILLIAMS; VORHEES, 2022).

Como citado anteriormente, nesse trabalho replicamos apenas parcialmente os resultados de assimetria de HALE et al., 2010, uma vez que encontramos, adicionalmente, diferenças de sexo no fenótipo de assimetria frontal de ondas alfa, estando esse presente apenas nas fêmeas SHR. Mesmo investigando parâmetros neuroquímicos no encéfalo desses animais, não fomos capazes de identificar mecanismos responsáveis por esse dimorfismo sexual. Há múltiplas possíveis explicações para esse fenômeno, como as alterações na maturação do córtex frontal no HD e diferentes processos de neurodesenvolvimento em meninos e meninas com TDAH (SHAW et al., 2009; BEARE et al., 2017), onde meninas apresentam atraso na maturação de circuitos que se normaliza ao final da adolescência (DUPUY et al., 2013). De

qualquer forma, nosso trabalho contribui para a importância da investigação das diferenças de sexo no TDAH, sendo esse um fator essencial para a elucidação da considerável heterogeneidade dessa desordem (BABINSKI; KUJAWA, 2021). Na pesquisa pré-clínica, as diferenças entre machos e fêmeas SHR ainda são pouco exploradas, e investigações adicionais serão necessárias para compreender os efeitos de sexo especificamente no modelo. Porém, considerando o fenótipo encontrado e suas apresentações em outros trabalhos, é possível que a diferença se apresente a partir da maior proporção de meninas e mulheres com TDAH que apresentam transtornos emocionais como comorbidades (KEUNE et al., 2015; TUNG et al., 2016; ALPERIN et al., 2019).

Para as assimetrias nas bandas beta e gama encontradas nas fêmeas SHR, a fundamentação teórica para o mecanismo responsável é menos compreendida, já que a assimetria frontal nessas bandas é menos investigada do que na banda alfa (ALPERIN et al., 2019). O aumento do poder de bandas diferentes no córtex frontal do HD pode indicar alterações na atividade da região por si só, uma vez que essas frequências não necessariamente aumentam concomitantemente em uma área (LONGARZO et al., 2020). Indivíduos com TDAH apresentam problemas nas fases iniciais do processamento de informação (PAPP et al., 2020), no qual a coerência entre ondas beta no córtex frontal é essencial, considerando a atenção necessária para o maior ganho de informação visual (LIANG et al., 2002). Apesar de não termos realizado avaliação da coerência no presente trabalho, sujeitos com TDAH apresentam redução da coerência frontal de ondas beta que está associada a uma menor conexão inter-hemisférica (ROBBIE et al., 2016), que vai ao encontro da nossa hipótese apresentada. Uma redução de beta no HD ainda é verificada em pacientes que respondem bem ao tratamento com psicoestimulantes (CLARKE et al., 2002), oposto do apresentado por fêmeas SHR no presente estudo, indicando que a variabilidade na assimetria frontal pode apresentar correlação com o sexo, além de potencial na predição da resposta aos medicamentos.

Redução da coerência das ondas gama no córtex frontal também é um indicativo de alteração na transmissão inter-hemisférica (BARRY et al., 2011). O padrão de aumento de gama no HD, como verificado aqui, já foi associado com alterações de humor (BONNSTETTER et al., 2018), o que estaria de acordo com a maior prevalência de transtornos de humor no sexo feminino no TDAH (TUNG et al., 2016). TARRANT; COPE, 2016 mostraram que uma intervenção com neurofeedback foi capaz de alterar o aumento da frequência gama no córtex frontal do HD para um aumento na região no HE, acarretando em melhorias em escalas de humor em indivíduos saudáveis.

As alterações na banda gama podem surgir de desbalanços entre excitação e inibição do SNC, provavelmente através de mudanças nos sistemas glutamatérgico e/ou GABAérgico (DUNCAN et al., 2014; LALLY et al., 2014). Esses sistemas apresentam desordens no TDAH (BOLLMANN et al., 2015; PUTS et al., 2020), e dimorfismo sexual (EPPERSON et al., 2002; ENDE et al., 2016), modificações que já foram inclusive verificadas em machos do modelo SHR, sem levar sexo e lateralidade como fatores na análise (MILLER et al., 2014). Essas alterações são fundamentais para a hipótese de disfunção na conectividade entre hemisférios, uma vez que as oscilações gama são importantes para a conexão entre diferentes regiões (RAMSØY et al., 2018). Dessa forma, a investigação das bases neurobiológicas dessas alterações deve receber atenção futura, especialmente no córtex frontal.

Também buscamos encontrar alterações neuroquímicas na lateralidade cerebral que apresentassem correlação com aquelas encontradas no EEG, já que esse elo ainda é pouco explorado na literatura científica (ALLEN; REZNIK, 2015). A utilização de um modelo animal é especialmente importante para o avanço na compreensão da fisiopatologia e do diagnóstico nesse caso, uma vez que permite a separação e análise de regiões específicas (YEO et al., 2003; YOUNG; WILLIAMS, 2010). Encontramos diferenças de linhagem na lateralidade dos níveis de NET no córtex frontal, onde a linhagem SHR não apresentou a mesma diferença inter-

hemisférica que a linhagem KYO, de aumento dos níveis no córtex frontal direito em relação ao esquerdo. Quanto ao aumento de sinaptofisina no HE em relação ao HD no córtex frontal de machos SHR, essa alteração de lateralidade foi encontrada nesse grupo de animais que não apresentou assimetrias no EEG, não esclarecendo o substrato neuroquímico das mesmas. É importante ressaltar que as lateralidades neuroquímicas são dependentes do ambiente e da tarefa onde são avaliadas, ou seja, são um fenótipo dinâmico que pode se apresentar de diversas formas (RAMÍREZ-SÁNCHEZ et al., 2021).

Redução da lateralidade em machos SHR em relação a controles KYO já foi demonstrada anteriormente para os níveis de noradrenalina no neoestriado (BOIX et al., 1998). Além disso, a redução de assimetrias no TDAH em relação a controles também já foi documentada em estudos de neuroimagem que avaliaram conectividade (SHAW et al., 2009; LI et al., 2019). Como explorado anteriormente, distúrbios em assimetrias cerebrais presentes em transtornos psiquiátricos podem se caracterizar tanto por aumento quanto por reduções de parâmetros de lateralidade (WANG et al., 2020). Como assimetrias fisiológicas no sistema noradrenérgico já foram evidenciadas anteriormente, também de forma dinâmica em relação a tarefas de aprendizagem e emocionalidade (OKE et al., 1978; OKE; LEWIS; ADAMS, 1980; HECHT et al., 1982; YOUNG; WILLIAMS, 2010), é razoável propor que os animais SHR exibam redução em uma assimetria fisiológica presente nos animais controle. Contudo, o significado funcional de assimetrias neuroquímicas ainda não é bem compreendido (RAMÍREZ-SÁNCHEZ et al., 2021), e esforços futuros devem focar na elucidação de possíveis consequências de alterações como a reportada neste estudo.

A lateralidade do DAT também foi investigada, como parâmetro do sistema dopaminérgico, já que esse sistema está profundamente envolvido com a fisiopatologia do TDAH (CURATOLO et al., 2009) e também apresenta assimetrias fisiológicas (GLICK; ROSS; HOUGH, 1982; TOGA; THOMPSON, 2003). Ademais, há uma possível conexão entre

assimetrias dopaminérgicas e a assimetria frontal de alfa (VOLLEBREGT et al., 2016), a qual foi verificada nas fêmeas SHR nesse estudo. Adiciona-se à essa complexidade no fenótipo o fato de as respostas ao tratamento com psicoestimulantes no TDAH poderem ser parcialmente consequência da normalização da atividade lateralizada do sistema dopaminérgico (BOIX et al., 1998). Entretanto, a relação entre a lateralidade desse sistema com lateralidades no EEG é pouco investigada. No presente estudo, não encontramos lateralidade da concentração de DAT no córtex frontal e hipocampo dos animais controle ou do modelo do TDAH. Esses dados devem ser interpretados tendo em conta a dinamicidade desses aspectos (RAMÍREZ-SÁNCHEZ et al., 2021).

A assimetria de dopamina já havia sido investigada na linhagem SHR, porém somente em machos (BOIX et al., 1998). Tanto machos SHR quanto KYO exibiram assimetria no *turnover* de dopamina avaliado pela relação dos níveis de Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC – metabólito da dopamina) /dopamina e de Ácido homovanílico (HVA – metabólito de DOPAC) /dopamina no neocórtex e Nucleus Accumbens, mas os resultados não indicam predominância clara de um hemisfério sobre o outro. As linhagens apresentaram diferença somente no Nucleus Accumbens, onde animais SHR mostraram assimetria com maior menor *turnover* no HD. As diferenças em relação aos achados do presente trabalho podem ter se dado pela diferença nos métodos de análise empregados. BOIX et al., 1998 utilizaram HPLC e verificaram os níveis de dopamina e de seus metabólitos, enquanto nós avaliamos o imunocontéudo do DAT, elemento distinto do mesmo sistema. Em pacientes com TDAH, a dopa-descarboxilase (enzima responsável pela síntese de dopamina) apresentou assimetria na sua atividade de forma dependente do sexo (ERNST et al., 1998). Até o momento, os achados sobre esse fenótipo são bastante superficiais, e investigações futuras devem utilizar o sexo como variável biológica.

Como um marcador não-específico de sinapses, o imunocontéudo da proteína sinaptofisina foi analisado. A sinaptofisina é uma proteína pré-sináptica encontrada em neurônios no geral, ou seja, não é específica para um sistema de neurotransmissores, e foi selecionada porque o gene que a codifica, SYP, apresenta polimorfismos que se correlacionam com o TDAH e com a severidade dos seus sintomas (LIU et al., 2013). A lateralidade apresentada por machos SHR pode ser fisiológica (SHERWOOD et al., 2010), e não nos auxilia na compreensão das assimetrias verificadas no EEG. Nesse sentido, nossos resultados não são conclusivos sobre a presença de assimetrias inter-hemisféricas para proteínas cerebrais para os animais SHR e controle.

Como limitações do trabalho, citamos primeiramente o grande número de análises e comparações realizadas na exploração de mudanças na assimetria inter-hemisférica do modelo animal do TDAH, uma vez que favorecem a ocorrência de falso-positivos, justificando que trabalhos futuros foquem as investigações em parâmetros já sabidamente alterados a partir de estudos exploratórios como este. Ao mesmo tempo, as análises de assimetria realizadas utilizam cada indivíduo como o seu próprio controle, reduzindo a variabilidade nos dados e aumentando o poder estatístico (DOUGLAS et al., 2018). Ademais, a análise do EEG em roedores nem sempre desmembra a banda alfa (8-12 Hz) da banda theta (4-12 Hz), uma vez que elas se sobrepõe e que estudos anteriores não encontraram frequência alfa destacada a partir da caracterização do EEG dependente de estados fisiológicos em roedores, como sono e vigília (CORSI-CABRERA et al., 2021). Levando em conta que outros estudos mais recentes apontam para a homologia da oscilação na frequência alfa em roedores e humanos (FRANSEN et al., 2016), nesse trabalho consideramos essa frequência e a analisamos separadamente.

As comparações entre os grupos para os resultados do EEG e do imunocontéudo de proteínas foram realizadas de forma qualitativa, e as análises dentro dos grupos, de forma quantitativa. Essa abordagem foi escolhida porque, para uma análise quantitativa/estatística

entre os grupos, seria necessário utilizar um valor calculado de índice/score de assimetria (um único valor calculado a partir dos valores do HD e do HE). Porém, não há uma referência de valores conhecidos de índices que representem simetria ou assimetria para os parâmetros avaliados, de modo que análises como essas não seriam capazes de indicar o principal desenlace e objetivo do trabalho: a presença ou ausência de assimetrias inter-hemisféricas. A abordagem de análise estatística intra-grupo e pareada nos possibilita tal análise, e por isso foi escolhida.

Considerando que as alterações aqui descritas não são exclusivas do TDAH, elas têm potencial limitado como futuros biomarcadores. Ainda assim, nossos achados auxiliam na compreensão da heterogeneidade das alterações neurobiológicas da desordem e do modelo animal mais estudado para o TDAH, especialmente no que diz respeito aos dimorfismos sexuais, mas também em relação à fase específica do desenvolvimento avaliada, o final da adolescência.

Compreender o substrato neurobiológico para as alterações eletroencefalográficas encontradas nas fêmeas SHR nesse estudo, tendo em vista que já haviam sido documentadas de forma similar em pacientes com TDAH, é fundamental para a compreensão da heterogeneidade apresentada dentro dos grupos de indivíduos com TDAH, e apresenta potencial na identificação de marcadores com boa replicabilidade que podem ser úteis no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento do TDAH. Com a perspectiva exploratória adotada no presente estudo, fomos capazes de contribuir para a compreensão do modelo animal mais utilizado do TDAH, sugerindo que as diferenças de sexo possam ser semelhantes àquelas relatadas em pacientes na clínica. Nossos dados sugerem que as diferenças de sexo presentes no TDAH podem ser influenciadas por assimetrias cerebrais e levantam a hipótese de que fêmeas SHR podem apresentar alterações emocionais como aquelas apresentadas por pacientes com TDAH do sexo feminino.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A.; EUBIG, P.A.; SCHANTZ, S.L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focused Overview for Children's Environmental Health Researchers. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 12, p. 1646-1653, 2010.
- ALLEN, J.J.B. et al. Frontal EEG alpha asymmetry and emotion: From neural underpinnings and methodological considerations to psychopathology and social cognition. **Psychophysiology**, 55e13028, 2018.
- ALLEN, J.J.B.; REZNIK, S.J. Frontal EEG: asymmetry as a promising marker of depression vulnerability: summary and methodological considerations. **Current Opinion in Psychology**, v. 4, p. 93-97, 2015.
- ALPERIN, B.R. et al. The relationship between alpha asymmetry and ADHD depends on negative affect level and parenting practices. **Journal of Psychiatric Research**, v. 116, p. 138-146, 2019.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: **American Psychiatric Publishing**, 2013.
- ARNSTEN, A. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 5, p. 1-20, 2009.
- BABINSKI, D.E.; KUJAWA, A. Identifying Neural Markers of Peer Dysfunction in Girls with ADHD. **Journal of Psychiatry and Brain Science**, 6:e210022, 2021.
- BABINSKI, D.E. et al. Women with Childhood ADHD: Comparisons by Diagnostic Group and Gender. **Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment**, v. 33, n. 4, p. 420-429, 2011.
- BARNÉOUD, P.; DER LOOS, H.V. Direction of handedness linked to hereditary asymmetry of a sensory system. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 8, p. 3246-3250, 1993.
- BARNÉOUD, P.; MOAL, M.; NEVEU, P.J. Asymmetric distribution of brain monoamines in left- and right-handed mice. **Brain Research**, v. 520, n. 1-2, p. 317-321, 1990.
- BARRY, R.J. et al. EEG coherence and symptom profile of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 7, p. 1237-1332, 2011.
- BAVING, L.; LAUCHT, M.; SCHMIDT, M.H. Atypical Frontal Brain Activation in ADHD: Preschool and Elementary School Boys and Girls. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 38, n. 11, p. 1363-1371, 1999.

BAYLESS, D.W.; PEREZ, M.C.; DANIEL, J.M. Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females. **Behavioural Brain Research**, v. 286, p. 85-92, 2015.

BEARE, R. et al. Altered structural connectivity in ADHD: a network based analysis. **Brain Imaging and Behavior**, v. 11, n. 3, p. 846-858, 2017.

BECKER, S.P. et al. The Impact of Comorbid Mental Health Symptoms and Sex on Sleep Functioning in Children with ADHD. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 27, n. 3, p. 353-365, 2018.

BECKER, J.B.; PRENDERGAST, B.J.; LIANG, J.W. Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. **Biology of Sex Differences**, 7, 34, 2016.

BECKER, S.P.; KNEESKERN, E.E.; TAMM, L. Social Anxiety is Associated with Poorer Peer Functioning for Girls but not Boys with ADHD. **Psychiatry Research**, v. 281, 2019.

BEERY, A.K.; ZUCKER, I. Sex Bias in Neuroscience and Biomedical Research. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 3, p. 565-572, 2011.

BERRETZ, G. et al. Atypical lateralization in neurodevelopmental and psychiatric disorders: What is the role of stress? **Cortex**, v. 125, p. 215-232, 2020.

BIEDERMAN, J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, p. 3-8, 2003.

BOBB, A.J. et al. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. **American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics**, v. 132B, n. 1, p. 109-125, 2005.

BOIX, F. et al. Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Behavioral Brain Research**, v. 94, n. 1, p. 153-162, 1998.

BOLLMANN, S. et al. Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 6, p. 1-8, 2015.

BONNSTETTER, R.J.; HEBETS, D.; WIGTON, N.L. Frontal Gamma Asymmetry in Response to Soft Skills Stimuli: A Pilot Study. **NeuroRegulation**, v. 2, n. 2, p. 70-85, 2018.

BRADLEY, C.; BOWEN, M. Amphetamine (Benzedrine) therapy of children's behavior disorders. **American Journal of Orthopsychiatry**, v. 11, p. 92-103, 1941.

BRESLAU, J. et al. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, p. 295-301, 2011.

BROWN, T.E. ADD/ADHD and Impaired Executive Function in Clinical Practice. **Current Attention Disorders Report**, v. 1, n. 5, p. 37-41, 2009.

BUITELAAR, J.K. et al. Functional improvement and correlations with symptomatic improvement in adults with attention deficit-hyperactivity disorder receiving long-acting methylphenidate. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 1, p. 195-204, 2012.

BUITELAAR, J.K. et al. Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 2, p. 554-560, 2011.

BULMAN-FLEMING, B.; WAINWRIGHT, P.E.; COLLINS, R.L. The effects of early experience on callosal development and functional lateralization in pigmented BALB/c mice. **Behavioral Brain Research**, v. 50, n. 1-2, p. 31-42, 1992.

CASTELLANOS, F.X. et al. Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 53, n. 7, p. 607-616, 1996.

CHABOT, R.J. et al. Behavioral and Electrophysiologic Predictors of Treatment Response to Stimulants in Children with Attention Disorders. **Journal of Child Neurology**, v. 14, n. 6, p. 343-351, 1999.

CHACKO, A. et al. CogMed Working Memory Training for youth with ADHD: a closer examination of efficacy utilizing evidence-based criteria. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology**, v. 42, n. 6, p. 769-783, 2013.

CHANG, Z. et al. Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 597-603, 2017.

CHANG, Z. et al. Risks and benefits of ADHD medication on behavioral and neuropsychiatric outcomes: a qualitative review of pharmacoepidemiology studies using linked prescription databases. **Biological Psychiatry**, v. 86, n. 5, p. 335-343, 2019.

CHANG, Z. et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 55, n. 8, p. 878-885, 2014.

CHEN, L. et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 838-847, 2016.

CHEN, Q. et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. **BMJ**, v. 348, 2014.

CHEN, S. et al. Asymmetry in Cortical and Subcortical Structures of the Brain in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 17, p. 493-502, 2021.

CLARKE, A.R. et al. EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the inattentive type of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clinical Neurophysiology**, v. 113, n. 2, p. 1191-1198, 2002.

COGHILL, D. et al. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). **European Child and Adolescent Psychiatry**, 1-25, 2021.

COMSTOCK, E.J. The end of drugging children: toward the genealogy of the ADHD subject. **Journal of the History of Behavioral Sciences**, v. 47, n. 1, p. 44-69, 2011.

COOK, I.A. et al. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 107, n. 6, p. 408-414, 1998.

COOLIDGE, F.L.; THEDE, L.L.; YOUNG, S.E. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. **Developmental Neuropsychology**, v. 17, n. 3, p. 273-287, 2000.

CORSI-CABRERA, M. et al. EEG Bands During Wakefulness, Slow-Wave, and Paradoxical Sleep As a Result of Principal Component Analysis in the Rat. **Sleep**, v. 24, n. 4, p. 374-380, 2001.

CORTESE, S. et al. Cognitive Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes from Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 164-174, 2015.

CORTESE, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 9, p. 727-738, 2018.

CORTESE, S. et al. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes from Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 55, n. 6, p. 444-455, 2016.

CORY-SLECHTA, D.A. Lead-Induced Impairments in Complex Cognitive Function: Offerings from Experimental Studies. **Child Neuropsychology**, v. 9, n. 1, p. 54-75, 2003.

CRICHTON, A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind, and a history of the passions and their affects. *London*: T. Cadell & W. Davies, 1798.

CURATOLO, P. et al. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 13, n. 4, p. 299-304, 2009.

DADDA, M.; BISAZZA, A. Does brain asymmetry allow efficient performance of simultaneous tasks? **Animal Behaviour**, v. 72, n. 3, p. 523-529, 2006.

DALSGAARD, S. et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. **Lancet**, v. 385, n. 9983, p. 2190-2196, 2015.

DANG, L.C. et al. Caudate asymmetry is related to attentional impulsivity and an objective measure of ADHD-like attentional problems in healthy adults. **Brain Structure and Function**, v. 221, n. 1, p. 277-286, 2016.

DAVIDS, E. et al. Stereoselective effects of methylphenidate on motor hyperactivity in juvenile rats induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning. **Psychopharmacology**, v. 160, n. 1, p. 92-98, 2002.

DAVIDSON, R.J. et al. Asymmetrical Brain Electrical Activity Discriminates Between Psychometrically-Matched Verbal and Spatial Cognitive Tasks. **Psychophysiology**, v. 27, n. 5, p. 528-543, 1990.

DECARVALHO, T.N. et al. Neurotransmitter map of the asymmetric dorsal habenular nuclei of zebrafish. **Genesis**, v. 52, n. 6, p. 636-655, 2014.

DIAMOND, M.C. et al. Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: male-female; right-left. **Experimental Neurology**, v. 81, n. 1, p. 1-13, 1983.

DOI, H.; SHINOHARA, K. fNIRS Studies on Hemispheric Asymmetry in Atypical Neural Function in Developmental Disorders. **Frontiers in Human Neuroscience**, 11: 137, 2017.

DOUGLAS, P.K. et al. Hemispheric brain asymmetry in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 18, p. 744-752, 2018.

DUBOC, V. et al. Asymmetry of the Brain: Development and Implications. **Annual Review of Genetics**, v. 49, p. 647-672, 2015.

DUNCAN, N.W.; WIEBKING, C.; NORTHOFF, G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans - A review of multimodal imaging studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 47, p. 36-52, 2014.

DUPUY, F.E. et al. EEG Differences Between the Combined and Inattentive Types of ADHD in Girls: A Further Investigation. **Clinical EEG and Neuroscience**, v. 45, n. 4, p. 231-217, 2014.

DUPUY, F.E. et al. Sex differences between the combined and inattentive types of attention-deficit/hyperactivity disorder: An EEG perspective. **International Journal of Psychophysiology**, v. 89, n. 3, p. 320-327, 2013.

EHRET, G. Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. **Nature**, v. 325, n. 6101, p. 249-251, 1987.

ELLIS, A.J. et al. Frontal Alpha Asymmetry Predicts Inhibitory Processing in Youth with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. **Neuropsychologia**, v. 102, 45-51, 2017.

ENDE, G. et al. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 2, p. 410-418, 2016.

EPPERSON, C.N. et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. **Archives of General Psychiatry**, v. 59, n. 9, p. 851-858, 2002.

ERNST, M. et al. DOPA Decarboxylase Activity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults. A [Fluorine-18]Fluorodopa Positron Emission Tomography Study. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 15, p. 5901-5907, 1998.

FARAONE, S.V.; BIEDERMAN, J. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Society of Biological Psychiatry**, v. 44, n. 10, p. 951-958, 1998.

FARAONE, S.V. et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1313-1323, 2005.

FARAONE, S.V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 87, p. 255-270, 2018.

FARAONE, S.V.; MICK, E. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 159-180, 2010.

FAYYAD, J. et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 9, n. 1, p. 47-65, 2017.

FENG, Y. et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 10, n. 11, p. 998-1005, 2005.

FILIPEK, P.A. et al. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. **Neurology**, v. 48, n. 3, p. 589-601, 1997.

Food and Drug Administration (FDA). **Department of Health and Human Services**, 2013.

FRANÇA, A.P. Promises of Caffeine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Animal Models to Clinical Practice. **Journal of Caffeine and Adenosine Research**, v. 8, n. 4, 2018.

FRANSEN, A.M.M. et al. Distinct α - and β -band rhythms over rat somatosensory cortex with similar properties as in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 115, n. 6, p. 3030-3044, 2016.

GABLE, P.A.; NEAL, L.B.; THREADGILL, A.H. Regulatory behavior and frontal activity: Considering the role of revised-BIS in relative right frontal asymmetry. **Psychophysiology**, v. 55, n. 1, 2018.

GALLO, E.F.; POSNER, J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 6, p. 555-567, 2016.

GARCIA-SIFUENTES, Y.; MANEY, D.L. Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences. **eLife**, 10:e70817, 2021.

GARTSTEIN, M.A. et al. Modeling Development of Frontal Electroencephalogram (EEG) Asymmetry: Sex Differences and Links with Temperament. **Developmental Science**, 23(1):e12891, 2020.

GAUB, M.; CARLSON, C.L. Gender differences in ADHD: A meta-analysis and Critical Review. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 36, n. 8, p. 1036- 1045, 1997.

GAZZANIGA, N.; BOGEN, J.E.; SPERRY, R.W. Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 48, n. 10, p. 1765-1769, 1962.

GAZZANIGA, N. Forty-five years of split-brain research and still going strong. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, p. 653-659, 2005.

GELADÉ, K. et al. Behavioral Effects of Neurofeedback Compared to Stimulants and Physical Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, 77(10):e1270-e1277, 2016.

GERSHON, J. A Meta-Analytic Review of Gender Differences in ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 5, n. 3, p. 143-154, 2002.

GESCHWIND, D.H. et al. Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 5, p. 3176-3181, 2002.

GLICK, S.D.; ROSS, D.A.; HOUGH, L.B. Lateral asymmetry of neurotransmitters in the human brain. **Brain Research**, v. 234, n. 1, p. 53-63, 1982.

GOTO, K. et al. Left-Right Asymmetry Defect in the Hippocampal Circuitry Impairs Spatial Learning and Working Memory in *iv* Rats. **PLOS ONE**, 5(11): e14568, 2010.

GOTTS, S.J. et al. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 110(36): E3435-E3444, 2013.

GUADALUPE, T. et al. Asymmetry, within and around the human planum temporale is sexually dimorphic and influenced by genes involved in steroid hormone receptor activity. **Cortex**, v. 62, p. 41-55, 2015.

GUADALUPE, T. et al. Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex. **Brain Imaging Behavior**, v. 11, n. 5, p. 1497-1514, 2017.

HA, S. et al. Maturational delay and asymmetric information flow of brain connectivity in SHR model of ADHD revealed by topological analysis of metabolic networks. **Scientific Reports**, v. 10, 3197, 2020.

HAGEMANN, D. et al. The latent state-trait structure of resting EEG asymmetry: Replication and extension. **Psychophysiology**, v. 42, n. 6, p. 740-752, 2005.

HAHN, N.; JANSEN, P.; HEIL, M. Preschoolers' mental rotation: sex differences in hemispheric asymmetry. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 22, n. 6, p. 1244-1250, 2010.

HALE, T.S. et al. Abnormal parietal function in ADHD: replication and extension of previous EEG beta asymmetry findings. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, n. 87, p. 1-17, 2014.

HALE, T.S. et al. ADHD Familial Loading and Abnormal EEG Alpha Asymmetry in Children with ADHD. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n. 9, p. 605-615, 2010.

HALE, T.S. et al. Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, 2082-2088, 2009a.

HALE, T.S. et al. Rethinking a Right Hemisphere Deficit in ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 13, n. 1, p. 3-17, 2009b.

HART, H. et al. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Studies of Inhibition and Attention in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 185-198, 2013.

HE, N. et al. Abnormal hemispheric asymmetry of both brain function and structure in attention deficit/hyperactivity disorder: a meta analysis of individual participant data. **Brain Imaging and Behavior**, v. 16, n. 1, p. 54-68, 2022.

HECHT, K. et al. Asymmetrical distribution of noradrenaline in the neocortex, hippocampus and adrenal glands of rats and changes with chronic activity restriction. **Acta Biologica et Medica Germanica**, v. 41, n. 7-8, p. 641-645, 1982.

HEILMAN, K.M.; VOELLER, K.K.; NADEAU, S.E. A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. **Journal of Child Neurology**, v. 6, S77-81, 1991.

HESS, E.J.; COLLINS, K.A.; WILSON, M.C. Mouse Model of Hyperkinesis Implicates SNAP-25 in Behavioral Regulation. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 9, p. 3104-3111, 1996.

HIRNSTEIN, M.; HUGDAHL, K.; HAUSMANN, M. Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. **Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition**, v. 24, n. 2, p. 204-252, 2019.

HONG, E. et al. Cholinergic left-right asymmetry in the habenulo-interpeduncular pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 52, p. 21171-21176, 2013.

HOOGMAN, M. Et al. Subcortical brain volume differences of participants with ADHD across the lifespan: an ENIGMA collaboration. **Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 310-319, 2017.

HYND, G.W. et al. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Asymmetry of the Caudate Nucleus. **Journal of Child Neurology**, v. 8, n. 4, p. 339-347, 1993.

JENSEN, C.M.; STEINHAUSEN, H.C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. **Attention Deficit Hyperactivity Disorders**, v. 7, n.1, p. 27-38, 2014.

KALUEFF, A.V.; TUOHIMAA, P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 143, n. 2, p. 169-177, 2005.

KANG, N.R.; KWACK, Y.S. Temperament and Character Profiles Associated with Internalizing and Externalizing Problems in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Psychiatry Investigation**, v. 16, n. 3, p. 206-212, 2019.

KAPLAN, S. et al. Numerical density of pyramidal neurons in the hippocampus of 4 and 20 week old male and female rats. **Neuroscience Research Communications**, v. 32, n. 1, p. 37-48, 2003.

KENEMANS, J.L. et al. Attention deficit and impulsivity: Selecting, shifting, and stopping. **International Journal of Psychopharmacology**, v. 58, n. 1, p. 59-70, 2005.

KEUNE, P.M. et al. Frontal alpha asymmetry in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Replication and specification. **Biological Psychology**, v. 87, n. 2, p. 306-310, 2011.

KEUNE, P.M. et al. Frontal brain asymmetry in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): extending the motivational dysfunction hypothesis. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 4, p. 711-720, 2015.

KIELING, R.; ROHDE, L.A. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. **Current Topics in Behavioral Neuroscience**, v. 9, p. 1-16, 2012.

KIISKI, H. et al. Functional EEG connectivity is a neuromarker for adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 1, p. 330-342, 2020.

KLIMESCH, W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 12, p. 606-617, 2012.

KLINGBERG, T. et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 44, n. 2, p. 177-186, 2005.

KOLLER-SCHLAUD, K. et al. Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects. **Biological Psychology**, v. 69, n. 6, p. 428-436, 2020.

KONG, X.Z. et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 22, p. 5154-5163, 2018.

KUO, F.; MASSOUD, T.F. Structural asymmetries in normal brain anatomy: A brief overview. **Annals of Anatomy**, 214: 151894, 2022.

LALLY, N. et al. Glutamatergic correlates of gamma-band oscillatory activity during cognition: A concurrent ER-MRS and EEG study. **NeuroImage**, v. 85, p. 823-833, 2014.

LAUFER, M.; DENHOFF, E.; SOLOMONS, G. Hyperkinetic Impulse Disorder in children's behavior problems. **Psychosomatic Medicine**, v. 18, n. 1, p. 38-49, 1957.

LEE, Y.C. et al. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL™. **Research in Developmental Disabilities**, 51-52, p. 160-172, 2016.

LEE, J.S. et al. Regional Cerebral Blood Flow in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Comparison Before and After Methylphenidate Treatment. **Human Brain Mapping**, v. 24, n. 3, p. 157-164, 2005.

LEFFA, D. et al. Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 100, p. 166-179, 2019.

LEUCHT, S. et al. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. **The British Journal of Psychiatry**, v. 200, n. 2, p. 97-106, 2012.

LI, D. et al. Abnormal Rich Club Organization in Hemispheric White Matter Networks of ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 25, n. 9, p. 1215-1229, 2021.

LI, D. et al. Reduced hemispheric asymmetry of brain anatomical networks in attention deficit hyperactivity disorder. **Brain Imaging and Behavior**, v. 13, n. 3, p. 669-684, 2019.

LIANG, H. et al. Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. **Neuroreport**, v. 13, n. 16, p. 2011-2015, 2002.

LICHTENSTEIN, P. et al. Medication for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Criminality. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 21, p. 2006-2014, 2012.

LIN, Q. et al. Aberrant white matter properties of the callosal tracts implicated in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Brain Imaging and Behavior**, v. 14, n. 3, p. 728-735, 2020.

LIN, Q. et al. Sex differences in microstructural alterations in the corpus callosum tracts in drug-naïve children with ADHD. **Brain Imaging and Behavior**, 2022.

LINDELL, A.K. Continuities in emotion lateralization in human and non-human primates. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, 464, 2013.

LIU, L. et al. Association between SYP with attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese Han subjects: Differences among subtypes and genders. **Psychiatric Research**, v. 210, n. 1, p. 308-314, 2013.

LONGARZO, M. et al. Electroencephalographic and Neuroimaging Asymmetry Correlation in Patients with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Neural Plasticity**, 2020.

LOO, S.K.; Smalley, S.L. Preliminary Report of Familial Clustering of EEG Measures in ADHD. **American Journal of Medical Genetics Part B**, v. 147, n. 1, p. 107-109, 2008.

LUBOW, R.E. et al. Latent inhibition and asymmetrical visual-spatial attention in children with ADHD. **Child Neuropsychology**, v. 11, n. 5, p. 445-457, 2005.

MALONE, M.; KERSHNER, J.; SWANSON, J. Hemispheric processing and Methylphenidate effects in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Journal of Child Neurology**, v. 9. n. 2, p. 181-189, 1994.

MAMLOUK, G.M. et al. Sex bias and omission in neuroscience research is influenced by research model and journal, but not reported NIH funding. **Frontiers in Neuroendocrinology**, 57: 100835, 2020.

MARTEL, M.M. Individual Differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Associated Executive Dysfunction and Traits: Sex, Ethnicity, and Family Income. **American Journal of Orthopsychiatry**, v. 83, n. 2, p. 165-175, 2013.

MARTINEZ-BADÍA, J.; MARTINEZ-RAGA, J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. **World Journal of Psychiatry**, v. 5, n. 4, p. 379-386, 2015.

MARTIN, N.; SCOURFIELD, J.; MCGUFFIN, P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. **The British Journal of Psychiatry**, v. 180, p. 260-265, 2002.

MAYES, R.; RAFALOVICH, A. Suffer the restless child: the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900-1980. **History of Psychiatry**, v. 18, n. 72, p. 435-457, 2007.

MCCARTHY, M.M. Incorporating Sex as a Variable in Preclinical Neuropsychiatric Research. **Schizophrenia Bulletin**, v. 41, n. 5, p. 1016-1029, 2015.

MCCAULEY, H.L. et al. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: finding from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 50, n. 9, p. 1357-1365, 2015.

MENESES, A. et al. Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview. **Reviews in the Neurosciences**, v. 22, n. 3, p. 365-371, 2011.

METZEN, D. et al. Frontal and parietal EEG alpha asymmetry: a large-scale investigation of short-term reliability on distinct EEG systems. **Brain Structure and Function**, v. 227, n. 2, p. 725-740, 2022.

MEYER, T. et al. The role of frontal EEG asymmetry in post-traumatic stress disorder. **Biological Psychology**, v. 108, p. 62-77, 2015.

MILL, J.; SAGVOLDEN, T.; ASHERSON, P. Sequence Analysis of *Drd2*, *Drd4*, and *Dat1* in SHR and WKY rat strains. **Behavioral and Brain Function**, 1:24, 2005.

MILLER, E.M. et al. Aberrant glutamate signaling in the prefrontal cortex and striatum of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 15, p. 3019-3029, 2014.

MILLER, L.R. Considering sex as a biological variable in preclinical research. **The Journal of the American Societies for Experimental Biology**, v. 31, n. 1, p. 29-34, 2017.

MOHAMED, S.M.H. et al. Brain lateralization and self-reported symptoms of ADHD in a population sample of adults: a dimensional approach. **Frontiers in Psychology**, 6: 1418, 2015.

MOHAMED, S.M.H. et al. Linking state regulation, brain laterality, and self-reported attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in adults. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 38, n. 8, p. 831-843, 2016.

MOHAMMADI, M.R. et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. **Journal of Attention Disorders**, v. 25, n. 8, p. 1-10, 2019.

MUNDORF, A.; PETERBURS, J.; OCKLENBURG, S. Asymmetry in the Central Nervous System: A Clinical Neuroscience Perspective. **Frontiers in Systems Neuroscience**, 15: 733898, 2021.

National Institutes of Health. **NOT-OD-15-102**: Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research. 2015.

NAKAO, T. et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 11, p. 1154-1163, 2011.

NIGG, J.T.; BRESLAU, N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 3, p. 362-369, 2007.

NUNES, F. et al. Differential Behavioral and Biochemical Responses to Caffeine in Male Female Rats from a Validated Model of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 11, p. 8486-8498, 2018.

OCKLENBURG, S.; STROCKENS, F.; GUNTURKIN, O. Lateralisation of conspecific vocalisation in non-human vertebrates. **Laterality**, v. 18, n. 1, p. 1-31, 2013.

OKE, A. et al. Lateralization of norepinephrine in human thalamus. **Science**, v. 200, n. 4348, p. 1411-1413, 1978.

OKE, A.; LEWIS, R.; ADAMS, R.N. Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in rat thalamus. **Brain Research**, v. 188, n. 1, p. 269-272, 1980.

PALMA, S.M.M.; NATALE, A.C.M.P.; CALIL, H.M. A 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity symptoms, comorbidities, and psychostimulant use in a Brazilian sample of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Frontiers in Psychiatry**, 6: 135, 2015.

OUYANG, L. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Child Maltreatment: A Population-Based Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 153, n. 3, p. 851-856, 2008.

PALVA, S.; PALVA, M. New vistas for α -frequency band oscillations. **Trends in Neuroscience**, v. 30, n. 4, p. 150-158, 2007.

PAPP, S. et al. Impaired early information processing in adult ADHD: a high-density ERP study. **BMC Psychiatry**, 20(1): 292, 2020.

PLISZKA, S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 7, p. 894-921, 2007.

POLANCZYK, G.V. et al. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. **The Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 345-346, 2015.

POSNER, J. et al. Dissociable attentional and affective circuits in medication-naive children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychiatry Research**, v. 213, n. 1, p. 24-30, 2013.

POSNER, J.; POLANCZYK, G.V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v. 395, n. 10222, p. 450-462, 2020.

POSTEMA, M.C. et al. Analysis of structural brain asymmetries in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in 39 datasets. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 62, n. 10, p. 1202-1219, 2021.

PRENDERGAST, B.J.; ONISHI, K.G.; ZUCKER, I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 40: 1-5, 2014.

PUTS, N.A. et al. Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, 301: 111082, 2020.

QURAN, M. et al. EEG Power Asymmetry and Functional Connectivity as a Marker of Treatment Effectiveness in DBS Surgery for Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 5, p. 1270-1281, 2014.

RAMÍREZ-SÁNCHEZ, M. et al. Brain Asymmetry: Towards an Asymmetrical Neurovisceral Integration. **Symmetry**, v. 13, n. 12, 2409, 2021.

RAMSØY, T.Z. et al. Frontal Brain Asymmetry and Willingness to Pay. **Frontiers in Neuroscience**, 12: 138, 2018.

RANJBAR-SLAMLOO, Y.; FAZLALI, Z. Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, 2020.

REGAN, S.L.; WILLIAMS, M.T.; VORHEES, C.V. Review of rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 132, p. 621-637, 2022.

ROBBIE, J.C. et al. Coherence in children with AD/HD and excess alpha power in their EEG. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 5, p. 2161-2166, 2016.

ROBINSON, R.J. et al. Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A retrospective data analysis. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 213-221, 2008.

ROESSNER, V. et al., Neuronal network models of ADHD - lateralization with respect to interhemispheric connectivity reconsidered. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 13, 2004.

ROGERS, L.J. Hand and paw preferences in relation to the lateralized brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, v. 364, n. 1519, p. 943-954, 2009.

ROGERS, L.J.; ZUCCA, P.; VALLORTIGARA, G. Advantages of having a lateralized brain. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 271, p. S420-422, 2004.

ROHDE, L.A. Is There a Need to Reformulate Attention Deficit Hyperactivity Disorder Criteria in Future Nosologic Classifications? *Child and Adolescents Psychiatric Clinics of North America*, v. 17, n. 2, p. 405-420, 2008.

ROJAS-CARVAJAL, M. et al. Testing experience and environmental enrichment potentiated open-field habituation and grooming behaviour in rats. *Animal Behaviour*, v. 137, p. 225-235, 2018.

ROLFE, M.H.S.; KIRK, I.J.; WALDIE, K.E. Interhemispheric callosal transfer in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an event-related potential study. *NeuroReport*, v. 18, n. 3, p. 255-259, 2007.

ROS, R. GRAZIANO, P.A. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, v. 47, n. 2, p. 213-235, 2018.

ROSEN, G.D. et al. Neurochemical asymmetries in the Albino Rat's cortex, striatum, and nucleus accumbens. *Life Sciences*, v. 34, n. 12, p. 1143-1148, 1984.

RUSSELL, V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research*, v. 130, n. 1-2, p. 191-196, 2002.

SABBATINI, M. et al. The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study. *Neuroscience*, v. 100, n. 2, p. 251-258, 2000.

SAGVOLDEN, T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, n. 1, p. 31-39, 2000.

SAGVOLDEN, T. et al. Rodent Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1239-1247, 2005.

SCAHILL, L. et al. A Placebo-Controlled Study of Guanfacine in the Treatment of Children with Tic Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, n. 7, p. 1067-1074, 2001.

SCHRIMSHER, G.W. et al. Caudate Nucleus Volume Asymmetry Predicts Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptomatology in Children. **Journal of Child Neurology**, v. 17, n. 12, p. 877-884, 2002.

SCHWARTZ, S.; CORRELL, C.U. Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Comprehensive Meta-Analysis and Metaregression. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 174-187, 2014.

SEIXAS, M.; WEISS, M.; MULLER, U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 6, p. 753-765, 2012.

SHA, Z. et al. The genetic architecture of structural left-right asymmetry of the human brain. **Nature Human Behavior**, v. 5, p. 1226-1239, 2021.

SHANSKY, R.; WOOLLEY, C. Considering Sex as a Biological Variable Will be Valuable for Neuroscience Research. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 47, p. 11817-11822, 2016.

SHAPIRO, R.M.; GLICK, S.D.; HOUGH, L.B. Striatal dopamine uptake asymmetries and rotational behavior in unlesioned rats: revising the model? **Psychopharmacology**, v. 89, n. 1, p. 25-30, 1986.

SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 49, p. 19649-19654, 2007.

SHAW, P. et al. Development of Cortical Asymmetry in Typically Developing Children and Its Disruption in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 8, p. 888-896, 2009.

SHERWOOD, C.C. et al. Neocortical Synaptophysin asymmetry and behavioral lateralization in chimpanzees (*Pan troglodytes*). **European Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 8, p. 1456-1464, 2010.

SILK, T.J. et al. Influence of methylphenidate on spatial attention asymmetry in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary findings. **Neuropsychologia**, v. 56, p. 178-183, 2014.

SIMCHON, Y.; WEIZMAN, A.; REHAVI, M. The effect of chronic methylphenidate administration on presynaptic dopaminergic parameters in a rat model of ADHD. **European Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 10, p. 714-720, 2010.

SKOGLI, E.W. et al. ADHD in girls and boys – gender differences in co-existing symptoms and executive function measures. **BMC Psychiatry**, 13: 298, 2013.

SLOMIANKA, L.; WEST, M.J. Asymmetry in the hippocampal region specific for one of two closely related species of wild mice. **Brain Research**, v. 436, n. 1, p. 69-75, 1987.

SMALLEY, S.L. et al. Toward Localizing Genes Underlying Cerebral Asymmetry and Mental Health. **American Journal of Medical Genetics Part B**, v. 135, n. 1, p. 79-84, 2004.

SMITH, E.E. et al. Assessing and Conceptualizing Frontal EEG Asymmetry: An Updated Primer on Recording, Processing, Analyzing, and Interpreting Frontal Alpha Asymmetry. **International Journal of Psychophysiology**, v. 111, p. 98-114, 2017.

SON, G.H. et al. Hyperactivity and alteration of the midbrain dopaminergic system in maternally stressed male mice offspring. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 352, n. 3, p. 823-829, 2007.

SONG, I. et al. Patient and provider characteristics related with prescribing of ADHD medication: Nationwide health insurance claims database study in Korea. **Asia-Pacific Psychiatry**, 10(1), 2017.

SONTAG, T.A. et al. Animal models of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2010.

SONUGA-BARKE, E.J.S. et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. **The American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 3, p. 275-289, 2013.

SPENCER, T.J.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. **Ambulatory Pediatrics**, v. 7, p. 73-81, 2007.

SPENCER, T.J. et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 456-463, 2005.

SPENCER, T.J. et al. Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: The effects of comorbidity. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 415-420, 2006.

STANGLE, D.E. et al. Succimer Chelation Improves Learning, Attention, and Arousal Regulation in Lead-Exposed Rats but Produces Lasting Cognitive Impairment in the Absence of Lead Exposure. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 2, p. 201-209, 2007.

STEFANATOS, G.A.; WASSERSTEIN, J. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder as a Right Hemisphere Syndrome. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 931, p. 172-195, 2001.

STEVENS, J.S.; HAMANN, S. Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 7, p. 1578-1593, 2012.

STEVENSON, J. et al. Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder – an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 416-427, 2014.

STILL, G. The Goulstonian Lectures on some abnormal psychical conditions in children. **The Lancet**, v. 159, n. 4104, p. 1163-1167, 1902.

STOREBØ, O.J. et al. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, (12): CD008223, 2019.

STRINE, T.W. et al. Emotional and Behavioral Difficulties and Impairments in Everyday Functioning Among Children With a Historic of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Preventing Chronic Disease**, v. 3, n. 2, A52, 2006.

SUCKSDORFF, M. et al. Maternal vitamin D levels and the risk of offspring attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 142-151, 2021.

SUDNAWA, K.K. et al. Effectiveness of neurofeedback versus medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics International**, v. 60, n. 9, p. 828-834, 2018.

SULLIVAN, R.M. Hemispheric Asymmetry in Stress Processing in Rat Prefrontal Cortex and the Role of Mesocortical Dopamine. **Stress**, v. 7, n. 2, p. 131-143, 2004.

SZCZEPANSKI, S.M.; KASTNER, S. Shifting Attentional Priorities: Control of Spatial Attention through Hemispheric Competition. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 12, p. 5411-5421, 2013.

SUNDQUIST, J. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 5, p. 977-983, 2015.

TARRANT, J.; COPE, H. Combining Frontal Gamma Asymmetry Neurofeedback with Virtual Reality: A Proof-of-Concept Case Study. **NeuroRegulation**, v. 5, n. 2, p. 55-67, 2018.

THAPAR, A. et al. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? **The Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 51, n. 1, p. 3-16, 2013.

The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal treatment study of children with ADHD. **Archives of General Psychiatry**, v. 56, n. 12, p. 1073-1086, 1999.

THOME, J. et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 379-400, 2012.

TOGA, A.W.; THOMPSON, P.M. Mapping brain asymmetry. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 37-48, 2003.

TOMASSONI, D. et al. Cerebrovascular and Brain Microanatomy in Spontaneously Hypertensive Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 26, n. 4, p. 305-321, 2004.

TUNG, I. et al. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-Analysis. **Pediatrics**, 138(4): e20160430, 2016.

VAN EWIK, H. et al. Diffusion tensor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 4, p. 1093-1106, 2012.

VOLLEBREGT, M.A. et al. Posterior alpha oscillations reflect attentional problems in boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 5, p. 2182-2191, 2016.

VUORI, M. et al. Gender and age-stratified analyses of ADHD medication use in children and adolescents in Finland using population-based longitudinal data, 2008-2018. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 48, n. 3, p. 303-307, 2020.

WAGNER JR., H.N. et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. **Science**, v. 221, n. 4617, p. 1264-1266, 1983.

WANG, Y. et al. Clinical Implication of Brain Asymmetries in Psychiatric Disorders. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 12, p. 1014-1016, 2020.

WEBER, P. Unilateral or asymmetric localization of lambda waves is not a pathological finding. **Journal of Child Neurology**, v. 20, n. 3, p. 250-251, 2005.

WEISS, M.D. et al. Moderators and mediators of symptoms and quality of life outcomes in an open-label study of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 4, p. 381-390, 2010.

WIETecha, L. et al. Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Impact of treatment on family functioning. **Clinical Neuropharmacology**, v. 35, n. 3, p. 125-133, 2012.

WILENS, T. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 54, n. 11, p. 916-925, 2015.

WILENS, T.; MORRISON, N.; PRINCE, J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. **Expert Review Neurotherapeutics**, v. 11, n. 10, p. 1443-1465, 2011.

WILL, T.R. et al. Problems and Progress regarding Sex Bias and Omission in Neuroscience Research. **eNeuro**, v. 4, n. 6, 2017.

WILLCUTT, E.G. et al. Validity of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 121, n. 4, p. 991-1010, 2012.

WILLIAMSON, D.; JOHNSTON, C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. **Clinical Psychology Review**, v. 40, p. 15-27, 2015.

WILNER, P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 10, n. 6, p. 677-690, 1986.

World Health Organization. The ICD-11 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders. 2018.

WU, Z.M. et al. Altered brain white matter microstructural asymmetry in children with ADHD. **Psychiatry Research**, 285: 112817, 2020.

YEH, J.Y. et al. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 1249-1255, 2020.

YEO, R.A. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of the Right Frontal Lobe in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 42, n. 3, 303-310, 2003.

YOUNG, E.J. WILLIAMS, C.L. Valence Dependent Asymmetric Release of Norepinephrine in the Basolateral Amygdala. **Behavioral Neuroscience**, v. 124, n. 5, p. 633-644, 2010.

ZHU, J. et al. A prenatal nicotine exposure mouse model of methylphenidate responsive ADHD-associated cognitive phenotypes. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 58, p. 26-34, 2017.