

FARMACOGENÉTICA DO TDAH: INFLUÊNCIA DA VARIABILIDADE GENÉTICA NA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS

PHARMACOGENETICS OF ADHD: INFLUENCE OF GENETIC VARIABILITY ON TREATMENT RESPONSE ACROSS DIFFERENT AGE GROUPS

FARMACOGENÉTICA DEL TDAH: INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN DIFERENTES GRUPOS ETARIOS

Quezia Cristina Leovergilio da Costa Takashima¹

Renata Tirola Valeriano da Silva²

Simone Barone Salgado Marques³

RESUMO: O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) apresenta ampla variabilidade clínica, afetando crianças e adultos com diferentes graus de comprometimento funcional. O tratamento farmacológico, apesar de eficaz, nem sempre gera os mesmos resultados em todos os pacientes. Este trabalho teve como objetivo analisar o impacto da variabilidade genética na resposta aos fármacos utilizados no tratamento do TDAH, com base em evidências publicadas nos últimos cinco anos. Foi realizada uma revisão narrativa de literatura, considerando critérios de inclusão voltados à qualidade metodológica, aplicabilidade clínica e atualidade dos estudos. Os resultados demonstraram que variantes genéticas específicas influenciam a eficácia e os efeitos adversos dos principais medicamentos utilizados, como metilfenidato e atomoxetina. Também foram observados desafios relacionados à implementação clínica da farmacogenética, especialmente no que se refere à padronização dos testes, custo e capacitação dos profissionais. Conclui-se que a personalização do tratamento com base no perfil genético do paciente é uma estratégia viável, desde que conduzida com critérios clínicos claros e suporte estrutural adequado.

1198

Palavras-chave: TDAH. Farmacogenética. Variabilidade genética. Tratamento personalizado. Metilfenidato. Atomoxetina.

ABSTRACT: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) presents significant clinical variability, affecting children and adults with different levels of functional impairment. Although pharmacological treatment is generally effective, therapeutic outcomes vary considerably among patients. This study aimed to analyze the impact of genetic variability on the pharmacological response in ADHD, based on scientific evidence published in the last five years. A narrative literature review was conducted using inclusion criteria focused on

¹ Estudante de Biomedicina pelo Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB.

² Estudante de Biomedicina. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB.

³ Cirurgiã-Dentista e Farmacêutica formada pela UNIFEB em ambas as graduações; Mestrado e Doutorado em Microbiologia pela UNESP de Jaboticabal; Professora de Histologia, Farmacologia e Patologia do curso de Biomedicina; Professora de Histologia, Farmacologia, Patologia e Endodontia no curso de Odontologia; Especialista em Endodontia. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – UNIFEB.

methodological quality, clinical applicability, and recency. The findings showed that specific genetic variants influence both the efficacy and side effects of commonly used medications such as methylphenidate and atomoxetine. Challenges to clinical implementation of pharmacogenetics were also noted, particularly regarding test standardization, cost, and professional training. It is concluded that tailoring treatment based on the patient's genetic profile is a feasible strategy, provided that it is guided by clear clinical criteria and adequate institutional support.

Keywords: ADHD. Pharmacogenetics. Genetic variability. Personalized treatment. Methylphenidate. Atomoxetine.

RESUMEN: El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) presenta una amplia variabilidad clínica, afectando a niños y adultos con distintos grados de compromiso funcional. El tratamiento farmacológico, aunque eficaz, no siempre produce los mismos resultados en todos los pacientes. Este trabajo tuvo como objetivo analizar el impacto de la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH, con base en evidencias publicadas en los últimos cinco años. Se realizó una revisión narrativa de la literatura, considerando criterios de inclusión orientados a la calidad metodológica, aplicabilidad clínica y actualidad de los estudios. Los resultados demostraron que variantes genéticas específicas influyen en la eficacia y en los efectos adversos de los principales medicamentos empleados, como el metilfenidato y la atomoxetina. También se observaron desafíos relacionados con la implementación clínica de la farmacogenética, especialmente en lo que respecta a la estandarización de las pruebas, el costo y la capacitación de los profesionales. Se concluye que la personalización del tratamiento basada en el perfil genético del paciente es una estrategia viable, siempre que se lleve a cabo con criterios clínicos claros y con un soporte estructural adecuado.

1199

Palavras clave: TDAH. Farmacogenética. Variabilidade genética. Tratamento personalizado. metilfenidato. Atomoxetina.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) representa uma condição neuropsiquiátrica de alta prevalência em diferentes faixas etárias, caracterizada por desatenção, impulsividade e hiperatividade. A heterogeneidade clínica observada entre indivíduos com TDAH tem impulsionado estudos que buscam compreender a variabilidade de resposta aos tratamentos farmacológicos, especialmente os estimulantes do sistema nervoso central. Essa variabilidade tem sido relacionada, em parte, a fatores genéticos que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos empregados (Brown, 2022).

A farmacogenética aplicada ao TDAH tem investigado como variantes genéticas modulam a resposta terapêutica e os efeitos adversos dos medicamentos. Estudos apontam que polimorfismos em genes associados à neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, como o *DAT1* e *ADRA2A*, podem alterar significativamente a eficácia de medicamentos como

metilfenidato e atomoxetina (Yuan et al., 2021). Esses dados reforçam a importância de integrar análises genéticas ao processo de escolha do tratamento, promovendo uma abordagem mais personalizada e eficaz.

Autores como Haavik et al. (2022) destacam que a aplicação de estratégias terapêuticas guiadas por dados genômicos representa um avanço na medicina de precisão, permitindo ajustes individualizados nas dosagens e nas escolhas terapêuticas. Ao integrar informações genéticas, clínicas e ambientais, é possível reduzir eventos adversos, otimizar o controle sintomático e melhorar a adesão ao tratamento em diferentes grupos etários, especialmente em crianças e adolescentes.

Os estudos também evidenciam que fatores clínicos e sociodemográficos interagem com elementos genéticos, influenciando a resposta ao tratamento. Brikell et al. (2021) demonstraram que variáveis como idade, sexo, comorbidades e nível socioeconômico impactam a efetividade dos estimulantes, sendo necessário considerar esses fatores em conjunto com o perfil genético do paciente. Essa abordagem multifatorial contribui para uma compreensão mais ampla da resposta terapêutica e da necessidade de intervenções ajustadas.

A análise de polimorfismos candidatos tem sido central nas investigações mais recentes sobre TDAH. Conforme revisão sistemática conduzida por Nuñez et al. (2024), genes relacionados à regulação sináptica, metabolismo de fármacos e neuroplasticidade demonstram associação com desfechos clínicos em pacientes tratados com psicoestimulantes. Esses achados sustentam a hipótese de que a genética influencia diretamente o perfil farmacológico e deve ser considerada como parte do processo terapêutico.

Faraone et al. (2021) apontam que o uso de testes farmacogenéticos ainda não está amplamente difundido na prática clínica para TDAH, mas há crescente evidência de sua utilidade em casos de resposta terapêutica irregular ou efeitos colaterais intensos. Além disso, estudos como os de Tunstall et al. (2022) reforçam que a incorporação da farmacogenômica nas diretrizes clínicas poderia promover melhores práticas assistenciais e reduzir o tempo até a definição de um regime terapêutico eficaz.

Finalmente, abordagens baseadas em inteligência artificial e aprendizado de máquina têm contribuído para identificar padrões genéticos complexos associados à resposta aos tratamentos. Zhao et al. (2025) utilizaram modelos de deep learning para prever genes implicados na modulação terapêutica do TDAH, sugerindo caminhos promissores para o aprimoramento das intervenções clínicas. Essas ferramentas podem auxiliar na construção de

modelos preditivos robustos que integrem dados genéticos, clínicos e ambientais, consolidando o conceito de medicina personalizada na gestão do TDAH.

METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão narrativa de literatura, com ênfase na análise crítica de estudos recentes que abordam a influência da variabilidade genética na resposta farmacológica ao tratamento do TDAH, considerando a população pediátrica e adulta. A escolha pelo delineamento narrativo justifica-se pela flexibilidade metodológica que possibilita integrar achados de diferentes desenhos experimentais e níveis de evidência, favorecendo uma compreensão ampla do tema (Gil, 2019).

A busca bibliográfica foi realizada entre março e maio de 2025, em bases de dados eletrônicas de reconhecida relevância científica, como PubMed, ScienceDirect, Scopus, Frontiers e Web of Science. A seleção dos artigos ocorreu de forma intencional, com foco em publicações indexadas, revisadas por pares, e que apresentassem resultados sobre polimorfismos genéticos e sua associação com a resposta farmacológica no tratamento do TDAH. O período de publicação foi delimitado aos últimos cinco anos (2020–2025), com o objetivo de garantir atualidade e relevância aos achados analisados.

1201

Foram adotados como critérios de inclusão: (i) artigos publicados em periódicos científicos com fator de impacto; (ii) estudos que investigassem a relação entre genética e resposta a medicamentos psicoestimulantes ou não-estimulantes no TDAH; (iii) pesquisas envolvendo populações humanas, tanto adultas quanto pediátricas; (iv) textos disponíveis integralmente em inglês ou português. Tais critérios visam assegurar o rigor científico e a aplicabilidade dos resultados à prática biomédica.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados: (i) artigos duplicados em mais de uma base de dados; (ii) publicações com foco exclusivo em intervenções não farmacológicas, como terapias comportamentais; (iii) estudos com metodologia pouco transparente ou sem descrição dos dados genéticos utilizados; (iv) artigos em idiomas que não o inglês ou o português. A exclusão desses materiais teve por objetivo evitar vieses interpretativas e manter o foco nos objetivos específicos da pesquisa.

A estratégia de seleção dos artigos fundamentou-se no modelo de revisão exploratória com análise qualitativa descritiva, permitindo a identificação de padrões e lacunas na literatura. Segundo Lakatos e Marconi (2020), este tipo de abordagem é útil para mapear campos de estudo ainda em consolidação, como é o caso da farmacogenética aplicada aos transtornos

neuropsiquiátricos. A análise interpretativa dos dados extraídos foi conduzida à luz dos objetivos centrais do trabalho, com atenção especial às implicações clínicas dos achados.

Para reforçar a validade do levantamento, cada artigo selecionado foi submetido a uma leitura criteriosa, considerando os seguintes elementos: objetivo da pesquisa, metodologia adotada, número de participantes, genes analisados, fármacos investigados e principais conclusões. Essa sistematização permitiu organizar o conteúdo da introdução e fundamentar as discussões posteriores, respeitando os critérios de consistência e clareza metodológica preconizados pela literatura científica.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Bases Neurobiológicas e Farmacológicas do TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por padrões persistentes de desatenção, impulsividade e hiperatividade, com início geralmente na infância e que pode se estender até a vida adulta. A base neurobiológica do TDAH está fortemente relacionada à disfunção nos sistemas de neurotransmissores, especialmente dopamina e noradrenalina, que regulam os circuitos pré-frontais do cérebro, responsáveis pelo controle executivo, atenção seletiva e modulação do comportamento (Haavik et al., 2022).

1202

As alterações na liberação, recaptação e sensibilidade dos receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos foram amplamente estudadas como responsáveis pelo comprometimento funcional observado em indivíduos com TDAH. Os modelos neuroquímicos contemporâneos apontam que déficits na transmissão sináptica nessas vias resultam em prejuízos no processamento de estímulos relevantes, no controle da impulsividade e na capacidade de inibição motora (Faraone et al., 2021). Tais achados sustentam a utilização de medicamentos que atuam sobre esses sistemas como base do tratamento farmacológico.

A farmacoterapia do TDAH é baseada predominantemente em dois grupos de fármacos: os psicoestimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas, e os não-estimulantes, como a atomoxetina. O metilfenidato age inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, promovendo aumento da disponibilidade sináptica desses neurotransmissores. A atomoxetina, por sua vez, atua seletivamente sobre o transportador de noradrenalina, sendo indicada principalmente em casos de comorbidades psiquiátricas ou contraindicação aos estimulantes (Brown, 2022).

Apesar da eficácia documentada desses fármacos, observa-se uma expressiva heterogeneidade na resposta terapêutica entre os indivíduos, tanto em relação à melhora dos sintomas quanto à ocorrência de efeitos adversos. Tal variabilidade impulsionou o avanço das pesquisas em farmacogenética, que buscam compreender como as características genéticas individuais modulam os efeitos dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH (Yuan et al., 2021). Essas investigações visam promover intervenções mais individualizadas e efetivas.

Estudos clínicos têm revelado que fatores genéticos específicos podem estar associados à eficácia terapêutica e à tolerabilidade dos medicamentos, incluindo o tempo de resposta, necessidade de ajustes de dose e perfil de efeitos colaterais. Por exemplo, polimorfismos nos genes relacionados à ação do sistema dopaminérgico, como o DAT1, podem influenciar diretamente a resposta ao metilfenidato, sendo esse um dos focos centrais das abordagens farmacogenômicas aplicadas ao TDAH (Nuñez et al., 2024).

Além das variações genéticas, fatores clínicos e demográficos, como idade, sexo e presença de comorbidades, também interferem na resposta ao tratamento. Segundo Brikell et al. (2021), esses fatores interagem com os marcadores moleculares e contribuem para a complexidade terapêutica observada na prática clínica. Por isso, o modelo de atenção ao TDAH deve considerar tanto as características genéticas quanto o contexto clínico e ambiental de cada paciente.

1203

A compreensão aprofundada dos mecanismos neurobiológicos e farmacológicos que sustentam o TDAH, aliada à análise da resposta terapêutica mediada por fatores genéticos, estabelece as bases para a aplicação da medicina personalizada no campo dos transtornos neuropsiquiátricos. Como defendem Haavik et al. (2022), esse enfoque pode transformar a abordagem tradicional, promovendo maior precisão na prescrição medicamentosa e na redução de eventos adversos, sobretudo em populações vulneráveis como crianças e adolescentes.

Variabilidade Genética e Mecanismos Farmacogenéticos

A resposta terapêutica ao tratamento farmacológico do TDAH tem sido objeto de investigação por meio da farmacogenética, ciência que estuda a influência de variações genéticas na eficácia e segurança dos medicamentos. No caso do TDAH, polimorfismos em genes que codificam transportadores e receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos desempenham papel central na variabilidade observada entre os pacientes. Essas variações influenciam tanto os níveis sinápticos dos neurotransmissores quanto a sensibilidade das vias receptoras envolvidas no mecanismo de ação dos fármacos (Faraone et al., 2021).

Dentre os genes mais investigados, destaca-se o *SLC6A3*, que codifica o transportador de dopamina (DAT1). Polimorfismos nesse gene têm sido associados à resposta diferencial ao metilfenidato, uma vez que a eficácia deste fármaco está diretamente relacionada à inibição da recaptação dopaminérgica. Estudos mostram que indivíduos com a variante 10-repeat do alelo *SLC6A3* apresentam menor resposta clínica ao metilfenidato, demandando ajustes posológicos ou mudanças terapêuticas (Yuan et al., 2021).

Outro gene de relevância é o *DRD4*, responsável pela codificação do receptor dopaminérgico D4. A presença do alelo 7-repeat, comum em pacientes com TDAH, tem sido vinculada a comportamentos impulsivos e à redução da resposta ao tratamento com estimulantes. Tunstall et al. (2022) reforçam que a análise desse gene pode auxiliar na identificação de pacientes com menor probabilidade de resposta favorável ao metilfenidato, indicando a necessidade de abordagens alternativas.

Além dos genes dopaminérgicos, variantes no gene *ADRA2A*, que codifica o receptor adrenérgico α₂A, também têm sido relacionadas à resposta terapêutica, principalmente em relação à atomoxetina. Estudos apontam que polimorfismos neste gene afetam a função executiva e a atenção sustentada, modulando o impacto clínico dos não-estimulantes (Nuñez et al., 2024). Assim, a escolha entre diferentes classes farmacológicas pode ser beneficiada pela análise genotípica do paciente.

Zhao et al. (2025), por meio de modelos de aprendizado de máquina, identificaram novos genes preditivos de resposta terapêutica, além dos já amplamente estudados. Essa abordagem baseada em inteligência artificial permite o cruzamento de grandes bancos genômicos, viabilizando a descoberta de interações poligênicas complexas que influenciam a eficácia do tratamento. A incorporação dessas novas variáveis poderá ampliar o escopo da farmacogenética na prática clínica do TDAH.

Apesar dos avanços, a interpretação clínica das informações genéticas ainda encontra limitações. Fatores epigenéticos, expressão gênica variável e interação com elementos ambientais dificultam a formulação de modelos preditivos consistentes. No entanto, como observam Brown (2022) e Haavik et al. (2022), o reconhecimento da variabilidade genética como elemento influente no metabolismo e na ação dos fármacos é um passo essencial para a individualização do cuidado.

Em síntese, os mecanismos farmacogenéticos relacionados ao TDAH envolvem uma complexa rede de polimorfismos que interferem nas vias dopaminérgicas e noradrenérgicas. A compreensão desses mecanismos contribui para a personalização da farmacoterapia, permitindo

intervenções mais direcionadas e eficientes. A análise genômica do paciente torna-se, portanto, uma ferramenta promissora para otimizar os desfechos clínicos e reduzir o tempo de resposta aos tratamentos disponíveis.

Evidências Clínicas da Farmacogenética no TDAH

A produção científica recente tem aprofundado a compreensão da farmacogenética como instrumento de suporte na escolha terapêutica para pacientes com TDAH. Evidências empíricas demonstram que variantes genéticas específicas estão relacionadas à eficácia clínica de estimulantes e não-estimulantes, bem como à ocorrência de eventos adversos. Essa linha de investigação contribui para a construção de protocolos terapêuticos mais individualizados, reduzindo o uso de estratégias de tentativa e erro (Faraone et al., 2021).

Estudos clínicos com crianças e adolescentes têm revelado que portadores de determinados alelos nos genes dopaminérgicos apresentam melhores resultados com o uso de metilfenidato. Em particular, polimorfismos no *DAT1* e *DRD4* foram associados a níveis distintos de resposta ao tratamento, influenciando tanto a melhora dos sintomas centrais quanto os efeitos colaterais, como perda de apetite e distúrbios do sono (Yuan et al., 2021). Tais achados reforçam a importância de integrar o perfil genético ao planejamento terapêutico.

1205

Em adultos com TDAH, a variabilidade genética também se mostra relevante, embora menos explorada. Nuñez et al. (2024) analisaram a resposta de adultos a diferentes psicoestimulantes e identificaram que a presença de certos polimorfismos está associada à eficácia reduzida, o que sugere a necessidade de estratégias alternativas como a utilização de atomoxetina ou intervenções combinadas. Esse dado evidencia que a abordagem farmacogenética pode ser útil ao longo de todo o ciclo vital do paciente.

Varma et al. (2023), em uma série de casos envolvendo crianças e adolescentes, observaram que o uso de testes farmacogenômicos contribuiu para a definição de tratamentos mais eficazes após falhas terapêuticas repetidas. A análise genética permitiu identificar incompatibilidades com determinados fármacos e guiar a escolha de medicações com menor probabilidade de efeitos adversos, promovendo maior adesão ao tratamento e estabilidade clínica.

Outra evidência relevante é apresentada por Brikell et al. (2021), que examinaram como fatores sociodemográficos interagem com dados genéticos para modular os desfechos clínicos. A presença de polimorfismos genéticos específicos foi correlacionada à resposta a

medicamentos apenas em determinados subgrupos, indicando que o perfil sociodemográfico deve ser considerado de forma integrada ao perfil genético no processo decisório.

Além disso, estudos como o de Zhao et al. (2025) indicam que a análise isolada de polimorfismos pode ser insuficiente, e que modelos baseados em inteligência artificial podem otimizar a previsão da resposta terapêutica ao integrar múltiplos dados genômicos. Tais modelos demonstraram elevada acurácia na predição de genes candidatos associados ao sucesso terapêutico com metilfenidato, abrindo caminhos para a aplicação clínica mais ampla da farmacogenética.

Essas evidências consolidam a importância da genética como variável clínica relevante no manejo do TDAH. Embora a aplicação sistemática de testes genéticos ainda enfrente barreiras técnicas e econômicas, os estudos apresentados demonstram que a incorporação de marcadores genéticos pode aumentar a precisão do tratamento e reduzir riscos, especialmente em pacientes que não respondem aos protocolos terapêuticos convencionais.

Desafios e Perspectivas da Medicina Personalizada no TDAH

A introdução da medicina personalizada no tratamento do TDAH representa um avanço teórico e prático que visa adequar as intervenções terapêuticas ao perfil genético de cada indivíduo. No entanto, apesar do crescente número de estudos demonstrando a relação entre variabilidade genética e resposta aos medicamentos, a implementação clínica desse conhecimento ainda enfrenta obstáculos relevantes. Entre eles, destacam-se a falta de protocolos padronizados, o custo elevado dos testes genéticos e a escassez de profissionais capacitados para interpretar os resultados de forma integrada ao contexto clínico (Faraone et al., 2021).

Outro entrave importante refere-se à ausência de consensos sobre quais variantes genéticas devem ser consideradas clinicamente relevantes. Embora existam polimorfismos bem documentados em genes como *SLC6A3*, *DRD4*, *COMT* e *ADRA2A*, ainda não há diretrizes internacionalmente unificadas que indiquem como essas informações devem ser aplicadas na escolha do fármaco ou na definição da dosagem. Segundo Haavik et al. (2022), essa lacuna metodológica contribui para a limitação da aplicabilidade prática dos testes farmacogenéticos na rotina médica.

Além disso, a eficácia da medicina personalizada depende de fatores contextuais como estrutura do sistema de saúde, disponibilidade de recursos laboratoriais e equidade de acesso. Em países com desigualdades socioeconômicas significativas, a aplicação da farmacogenética

pode se restringir a centros especializados, ampliando o hiato entre os avanços científicos e sua adoção nas redes de atenção primária e secundária (Varma et al., 2023). Tal cenário exige políticas públicas que incentivem a incorporação de tecnologias genéticas de maneira ética e sustentável.

Apesar desses desafios, as perspectivas futuras são promissoras, sobretudo com o avanço de tecnologias de análise genômica e inteligência artificial. Estudos recentes têm demonstrado que algoritmos baseados em *deep learning* são capazes de processar grandes volumes de dados genéticos e identificar padrões que preveem a resposta terapêutica de forma mais precisa que os modelos tradicionais. Zhao et al. (2025) ilustram essa tendência ao apresentar novos genes candidatos associados ao sucesso do tratamento com psicoestimulantes.

As plataformas digitais de suporte à decisão clínica, integradas com bancos de dados genômicos, também representam um caminho para a ampliação da medicina personalizada no TDAH. A utilização de painéis farmacogenéticos comerciais já se mostra viável em contextos clínicos específicos, permitindo a escolha mais direcionada de medicamentos em casos de resistência terapêutica. Tunstall et al. (2022) destacam que a expansão desses recursos depende de protocolos de validação científica que assegurem a confiabilidade e aplicabilidade dos testes.

No plano educacional, é necessário investir na formação de profissionais da saúde com competências em genética clínica e bioinformática. O entendimento dos mecanismos moleculares que influenciam o metabolismo de fármacos deve ser incorporado aos currículos da graduação e da pós-graduação, promovendo um ecossistema profissional capaz de operar com dados genômicos na prática assistencial. Essa capacitação é fundamental para superar a atual lacuna entre a pesquisa e a aplicação clínica (Brown, 2022).

Portanto, a medicina personalizada aplicada ao TDAH se configura como uma fronteira científica em expansão, cuja consolidação depende da superação de desafios técnicos, normativos e educacionais. O acúmulo de evidências clínicas, aliado ao desenvolvimento de tecnologias genômicas acessíveis e eficazes, poderá transformar a abordagem terapêutica tradicional, promovendo maior efetividade, segurança e adesão ao tratamento farmacológico em populações geneticamente diversas (Nuñez et al., 2024).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o avanço das pesquisas em farmacogenética, tem-se ampliado a compreensão sobre os fatores que determinam a eficácia e a segurança dos tratamentos medicamentosos no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A resposta clínica aos fármacos

utilizados nesse transtorno apresenta grande variação interindividual, o que tem motivado investigações voltadas à influência dos fatores genéticos no metabolismo e na ação dos medicamentos. Nesse contexto, a seleção de estudos recentes torna-se fundamental para compreender a atualidade e as tendências da produção científica sobre o tema.

O quadro a seguir apresenta uma síntese dos principais artigos analisados nesta revisão, organizando informações sobre o título da publicação, seus objetivos, metodologia utilizada e os principais achados. A sistematização desses dados visa facilitar a visualização das contribuições de cada estudo, bem como identificar padrões, lacunas e perspectivas para futuras investigações no campo da medicina personalizada aplicada ao TDAH. Essa análise crítica é essencial para embasar a discussão sobre os desafios e possibilidades da integração entre variabilidade genética e farmacoterapia no cenário clínico.

Quadro de Análise dos Artigos – TDAH e Farmacogenética

Título do Artigo	Objetivo	Metodologia	Principais Resultados
The pharmacogenetic impact on the pharmacokinetics of ADHD medications	Analisar como polimorfismos genéticos afetam a farmacocinética dos medicamentos utilizados no tratamento do TDAH.	Revisão de literatura e análise de dados farmacocinéticos sobre variações genéticas em genes relacionados ao metabolismo de fármacos.	Foram identificados polimorfismos que alteram a absorção e metabolização dos fármacos, afetando diretamente a eficácia do tratamento.
Genetic, clinical, and sociodemographic factors associated with stimulant treatment outcomes in ADHD	Investigar a relação entre fatores genéticos, clínicos e sociodemográficos e a resposta a medicamentos estimulantes no TDAH.	Estudo observacional com amostra populacional ampla e análise estatística multivariada para avaliar desfechos clínicos.	A interação entre fatores genéticos e sociodemográficos influencia significativamente a resposta ao tratamento com estimulantes.
Implications of pharmacogenetic testing in ADHD	Avaliar o potencial clínico dos testes farmacogenéticos na escolha do tratamento para pacientes com TDAH.	Estudo de revisão clínica com base em casos e evidências disponíveis sobre farmacogenética no TDAH.	Os testes genéticos demonstram potencial para guiar o tratamento em casos complexos, reduzindo falhas terapêuticas.
Genome guided personalized drug therapy in attention deficit hyperactivity disorder	Explorar a aplicação da genômica no direcionamento personalizado da farmacoterapia em pacientes com TDAH.	Revisão narrativa com dados genômicos clínicos e proposta de aplicação prática da medicina personalizada.	A medicina personalizada baseada em genômica pode otimizar a escolha do medicamento e reduzir efeitos adversos.
Candidate gene polymorphisms and clinical implications of the use of psychostimulants in adults with mood or attentional deficit disorders: a systematic review	Revisar sistematicamente a associação entre variantes genéticas e o uso de psicoestimulantes em adultos com TDAH.	Revisão sistemática de artigos indexados envolvendo adultos com TDAH e uso de psicoestimulantes.	A presença de certos polimorfismos está correlacionada com menor eficácia e maior incidência de efeitos adversos aos psicoestimulantes.

1208

Genetics in the ADHD clinic: how can genetic testing support the diagnosis and treatment of ADHD?	Discutir a utilidade da genotipagem clínica para auxiliar no diagnóstico e tratamento de indivíduos com TDAH.	Revisão teórica baseada em estudos de caso e literatura especializada em genética clínica.	A integração da genética ao processo diagnóstico pode antecipar decisões terapêuticas e melhorar desfechos clínicos.
Utility of pharmacogenomics in management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a case series	Apresentar casos clínicos que demonstram o impacto dos testes farmacogenômicos no manejo de TDAH em crianças e adolescentes.	Estudo descritivo com relatos clínicos de pacientes submetidos a testes farmacogenômicos.	Os testes genéticos influenciam positivamente a escolha do tratamento, com melhora clínica e redução de efeitos colaterais.
Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder	Analizar como variações genéticas modulam alterações cerebrais estruturais em indivíduos diagnosticados com TDAH.	Estudo com base em neuroimagem e testes genéticos em pacientes diagnosticados com TDAH.	Variações genéticas foram associadas a alterações morfológicas cerebrais típicas em pacientes com TDAH.
Noradrenergic genes polymorphisms and response to methylphenidate in children with ADHD	Investigar a associação entre genes noradrenérgicos e a resposta clínica ao metilfenidato em crianças com TDAH.	Estudo genético com análise de polimorfismos e avaliação de resposta clínica ao tratamento.	Certos genótipos foram significativamente relacionados à resposta terapêutica favorável ao metilfenidato.
Genome data-based deep learning identified new genes predicting pharmacological treatment response of attention deficit hyperactivity disorder	Utilizar aprendizado profundo para identificar novos genes preditivos de resposta ao tratamento farmacológico do TDAH.	Estudo computacional com uso de deep learning e bancos de dados genéticos para prever resposta terapêutica.	Novos genes foram identificados como preditores de resposta ao tratamento, com alta acurácia nos modelos computacionais.

Fonte: do autor, 2025

1209

A análise dos estudos selecionados revela que a variabilidade genética constitui um fator determinante na resposta ao tratamento farmacológico do TDAH. Brown (2022) destaca que polimorfismos nos genes relacionados à farmacocinética, como os envolvidos na metabolização hepática, influenciam diretamente a biodisponibilidade dos medicamentos utilizados. Esse achado é consistente com a proposta da medicina personalizada, que busca adequar o tratamento ao perfil molecular do paciente. No entanto, a aplicação prática desses dados ainda é incipiente em muitos sistemas de saúde.

Por outro lado, Faraone et al. (2021) enfatizam que, embora os testes farmacogenéticos tenham potencial clínico, sua utilidade é mais evidente em casos refratários ao tratamento convencional. Isso implica que, em populações com boa resposta aos fármacos padrão, o custo-benefício da genotipagem ainda é debatido. Portanto, observa-se um contraponto entre a promessa tecnológica e a aplicabilidade clínica imediata, exigindo critérios mais claros de

indicação.

Os dados apresentados por Nuñez et al. (2024) reforçam essa tensão ao evidenciar que, apesar da identificação de variantes associadas à baixa resposta a estimulantes, muitos desses marcadores ainda carecem de validação populacional em larga escala. A heterogeneidade genética entre diferentes grupos étnicos e regionais limita a generalização dos achados. Assim, o uso de painéis genéticos amplos, sem considerar o contexto populacional, pode levar a interpretações equivocadas e terapias ineficazes.

Outro ponto de destaque refere-se ao impacto das variáveis sociodemográficas sobre a resposta terapêutica. Brikell et al. (2021) argumentam que fatores como nível socioeconômico, acesso ao tratamento e comorbidades psiquiátricas modulam a eficácia dos medicamentos, mesmo em indivíduos com genótipos favoráveis. Esse dado questiona abordagens que buscam explicar exclusivamente por vias genéticas a variabilidade de resposta, sugerindo a necessidade de modelos integrativos.

A experiência clínica relatada por Varma et al. (2023), baseada em estudos de caso com crianças, mostra que a farmacogenômica pode ser decisiva na escolha terapêutica em contextos de falhas medicamentosas sucessivas. Esses dados corroboram a hipótese de que o uso seletivo da genotipagem, sobretudo em pacientes com histórico de múltiplas intervenções malsucedidas, pode aumentar a efetividade clínica e reduzir o risco de efeitos adversos.

Em contraste, Tunstall et al. (2022) advertem que a implementação precoce de testes genéticos, sem embasamento clínico sólido, pode gerar expectativas infundadas e aumentar os custos do tratamento sem melhora significativa nos desfechos. A genotipagem deve, portanto, ser utilizada com parcimônia, respeitando critérios clínicos bem estabelecidos e considerando os dados provenientes da anamnese e da observação terapêutica.

As contribuições de Zhao et al. (2025) introduzem um novo horizonte analítico ao utilizar modelos de aprendizado de máquina para prever resposta terapêutica com base em dados genômicos extensivos. Embora esses modelos apresentem alta acurácia, sua aplicabilidade prática ainda depende da validação em estudos clínicos. Ademais, o uso de inteligência artificial na saúde demanda infraestrutura tecnológica e ética que nem todos os contextos clínicos possuem.

No campo da neurociência, Yadav et al. (2021) trouxeram evidências de que variações genéticas influenciam não apenas a resposta farmacológica, mas também as alterações estruturais no cérebro de pacientes com TDAH. Esses achados ampliam o escopo da farmacogenética ao integrar dados de neuroimagem, o que pode resultar em abordagens

terapêuticas mais robustas, que considerem simultaneamente aspectos funcionais e moleculares.

Os achados de Yuan et al. (2021) reforçam a relevância de genes noradrenérgicos, como o ADRA_{2A}, na resposta à atomoxetina, indicando que a escolha do fármaco pode ser orientada conforme o perfil genético do paciente. Essa observação é particularmente importante em casos de contraindicação aos estimulantes. Entretanto, ainda são escassos os estudos de acompanhamento longitudinal que avaliem os efeitos dessas decisões genotípicas ao longo do tempo.

Finalmente, embora os avanços científicos apontem para um futuro promissor, ainda há necessidade de integração entre pesquisa, prática clínica e políticas públicas. Como sugerem Haavik et al. (2022), o fortalecimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências genéticas, aliado à formação profissional e à estruturação dos serviços, é essencial para consolidar a medicina personalizada no manejo do TDAH. Sem essa articulação, o potencial da farmacogenética poderá permanecer restrito a contextos acadêmicos e privados.

CONCLUSÃO

A presente análise evidenciou que a variabilidade genética exerce influência significativa na resposta ao tratamento farmacológico do TDAH, tanto em crianças quanto em adultos. A identificação de polimorfismos em genes relacionados à neurotransmissão e ao metabolismo de fármacos permite compreender parte da heterogeneidade terapêutica observada na prática clínica. 1211

Apesar do avanço das evidências científicas, a incorporação sistemática da farmacogenética no manejo do TDAH ainda encontra desafios, como a necessidade de validação populacional, critérios claros de aplicação clínica e infraestrutura adequada para testes genéticos. O uso indiscriminado desses recursos pode gerar distorções terapêuticas, enquanto sua utilização criteriosa contribui para intervenções mais eficazes e seguras.

Portanto, a medicina personalizada representa um caminho viável e promissor, desde que acompanhada por estratégias clínicas bem definidas, formação técnica dos profissionais e integração com os demais aspectos do cuidado em saúde. A consolidação desse modelo depende da articulação entre pesquisa, prática e política pública, assegurando que os avanços da farmacogenética resultem em benefícios concretos para os pacientes com TDAH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROWN, J. T. The pharmacogenetic impact on the pharmacokinetics of ADHD medications. *Methods in Molecular Biology*, v. 2547, p. 427–436, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068472/>. Acesso em: 14 maio 2025.

BRIKELL, I. et al. Genetic, clinical, and sociodemographic factors associated with stimulant treatment outcomes in ADHD. *American Journal of Psychiatry*, v. 178, n. 2, p. 159–171, 2021. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2020.20121686>. Acesso em: 14 maio 2025.

FARAONE, S. V.; CERULLI, T.; CHEPKE, C.; CUTLER, A. J. Implications of pharmacogenetic testing in ADHD. *Psychiatric Times*, 2021. Disponível em: <https://www.psychiatrictimes.com/view/implications-of-pharmacogenetic-testing-in-adhd>. Acesso em: 14 maio 2025.

HAAVIK, J. et al. Genome guided personalized drug therapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.925442/full>. Acesso em: 14 maio 2025.

NUÑEZ, N. A. et al. Candidate gene polymorphisms and clinical implications of the use of psychostimulants in adults with mood or attentional deficit disorders: a systematic review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, v. 10, 100092, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666144624000108>. Acesso em: 14 maio 2025.

1212

TUNSTALL, A. et al. Genetics in the ADHD clinic: how can genetic testing support the diagnosis and treatment of ADHD? *Frontiers in Psychology*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.751041/full>. Acesso em: 14 maio 2025.

VARMA, S. et al. Utility of pharmacogenomics in management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a case series. *Acquaint Publications*, 2023. Disponível em: https://acquaintpublications.com/article/utility_of_pharmacogenomics_in_management_of_attention_deficithyperactivity_disorder_in_children_and_adolescents_a_case_series. Acesso em: 14 maio 2025.

YADAV, S. K. et al. Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, v. 11, art. 349, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01473-w>. Acesso em: 14 maio 2025.

YUAN, D. et al. Noradrenergic genes polymorphisms and response to methylphenidate in children with ADHD. *Medicine*, v. 100, n. 46, e27858, 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/11190/noradrenergic_genes_polymorphisms_and_response_to_53.aspx. Acesso em: 14 maio 2025.

ZHAO, Y. et al. Genome data-based deep learning identified new genes predicting pharmacological treatment response of attention deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, v. 15, art. 46, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-025-03250-5>. Acesso em: 14 maio 2025.