SAÚDE MENTAL

Edição XXXI

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 12

TDAH E DEMÊNCIA EM IDOSOS: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E NEUROBIOLÓGICAS

MIGUEL CÂNDIDO DA COSTA JÚNIOR[1]
VITOR STIVAL DOS SANTOS LEMES[1]
THIAGO DE ALMEIDA JAPIASSÚ BORGES[1]
TIAGO OLIVEIRA CANDIDO DE SOUSA[1]
ALAN GABRIEL NATÃ PASQUALETTO[1]
MARIA CLARA JORGE JARDIM[1]
RAILSON CIPRIANO REGIS[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Palavras-chave: *TDAH; Demência; Envelhecimento.*

DOI: **10.59290/5921810062**

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, com repercussões funcionais em diferentes contextos. Embora seja frequentemente reconhecido na infância, seus sintomas podem persistir na vida adulta. Na apresentação adulta, podem predominar dificuldades de organização, planejamento, manutenção da atenção, memória de trabalho e autorregulação, nem sempre acompanhadas de hiperatividade motora evidente (FARAONE *et al*., 2015; POSNER *et al*., 2020).

A avaliação do TDAH em pessoas mais velhas apresenta desafios particulares. Alterações cognitivas associadas ao envelhecimento, comorbidades clínicas e psiquiátricas e o uso de medicamentos podem modificar a expressão dos sintomas. Além disso, dificuldades de atenção, memória operacional e funções executivas podem ser confundidas com manifestações iniciais de comprometimento cognitivo leve (CCL) ou de síndromes demenciais. A história do desenvolvimento e a identificação da presença dos sintomas desde fases anteriores da vida são, portanto, elementos relevantes para o diagnóstico diferencial.

A demência corresponde a uma síndrome caracterizada por declínio adquirido de uma ou mais funções cognitivas, com repercussão sobre a autonomia e o funcionamento cotidiano. Entre suas causas estão a doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência com corpos de Lewy e a demência frontotemporal. A distinção entre manifestações persistentes do TDAH e declínio cognitivo progressivo exige avaliação clínica cuidadosa, incluindo a trajetória temporal dos sintomas, a funcionalidade e, quando indicado, investigação neuropsicológica e etiológica (VIEIRA *et al*., 2013; YOUNES; MILLER, 2020).

Estudos observacionais recentes levantaram a hipótese de que o TDAH possa estar associado a maior risco de demência ou a alterações cognitivas na velhice. Entre as explicações propostas estão a menor reserva cognitiva, a sobreposição de alterações em circuitos relacionados à atenção e às funções executivas e possíveis relações genéticas ou metabólicas. Entretanto, associação epidemiológica, risco genético e semelhança fenotípica não demonstram, isoladamente, uma relação causal entre as condições.

Diante desse contexto, esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as evidências clínicas e neurobiológicas disponíveis sobre a associação entre TDAH e síndromes demenciais em pessoas mais velhas, destacando os achados dos estudos incluídos, suas limitações e as implicações para o diagnóstico diferencial.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida com referência às recomendações PRISMA. O processo de busca e seleção foi desenvolvido entre janeiro e junho de 2024, considerando estudos publicados no período de 2010 a 2024. A seleção foi realizada por três autores, de forma independente, com auxílio do *software Rayyan* para organização dos registros, identificação de duplicatas e avaliação dos títulos e resumos. As divergências entre os revisores foram discutidas em reunião de consenso.

A busca foi realizada nas plataformas PubMed, Cochrane e Elsevier. Foram utilizados descritores em inglês relacionados a *"attention deficit hyperactivity disorder", "ADHD", "dementia", "elderly", "aged" e "older",* combinados por operadores booleanos. A estratégia

principal foi: *(ADHD OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND dementia AND (elderly OR aged OR older)*. Na Cochrane e no PubMed não foram aplicados filtros adicionais; na plataforma Elsevier, a busca foi direcionada a título, resumo e palavras-chave.

A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICOTT. A população de interesse compreendeu pessoas com idade superior a 50 anos, faixa adotada pelos autores por corresponder àquela utilizada em parte dos estudos identificados. A exposição de interesse foi o diagnóstico de TDAH ou a suscetibilidade genética para TDAH; os comparadores foram indivíduos sem TDAH ou grupos de controle pertinentes a cada desenho. Os desfechos considerados incluíram diagnóstico de demência, comprometimento cognitivo leve, declínio cognitivo, biomarcadores relacionados à doença de Alzheimer e possíveis mecanismos fisiopatológicos.

Foram considerados elegíveis estudos observacionais, transversais, de coorte, caso-controle e ensaios clínicos que abordassem diretamente a relação entre TDAH e demência ou desfechos cognitivos em pessoas mais velhas. Foram excluídos estudos que não respondiam à pergunta de pesquisa, investigações restritas à população infantojuvenil, revisões sistemáticas, metanálises, resumos de congresso, livros, capítulos, editoriais, relatos e séries de casos, opiniões e dissertações ou teses. A qualidade metodológica dos estudos observacionais foi considerada pelos autores; para estudos de coorte e caso-controle, foi mencionada a utilização da *Newcastle-Ottawa Scale*.

Na busca inicial foram identificados 192 registros. Após a remoção de 14 duplicatas, 178 registros foram avaliados por título e resumo. Nessa etapa, 166 foram excluídos: 33 por desenho de estudo não aplicável e 133 por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Os 12 artigos restantes foram avaliados na íntegra; sete foram excluídos, sendo dois por se tratarem de revisões, dois por não apresentarem os desfechos de interesse e três por não avaliarem a relação entre TDAH e demência. Ao final, cinco estudos foram incluídos. Os dados extraídos abrangeram desenho, população, exposição, comparador, desfechos, resultados e limitações. A síntese foi qualitativa e descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção resultou em cinco estudos: duas coortes, dois estudos caso-controle e um estudo transversal. Em conjunto, os trabalhos investigaram a ocorrência de demência em indivíduos com TDAH, a associação entre risco poligênico para TDAH e alterações relacionadas à doença de Alzheimer, a sobreposição entre TDAH e CCL e a frequência de sintomas prévios de TDAH em pessoas com demência com corpos de Lewy. As características e os principais achados de cada estudo estão sintetizados na **Tabela 12.1**.

Associação epidemiológica entre TDAH e demência

Na coorte de Levine *et al*. (2023), foram acompanhados 109.218 participantes de uma organização de manutenção da saúde em Israel, nascidos entre 1933 e 1952 e sem diagnóstico de TDAH ou demência no início do acompanhamento. A idade variava de 51 a 70 anos em 2003, e o seguimento médio relatado foi de 17,2 anos. Durante o período, 730 participantes receberam diagnóstico de TDAH adulto e 7.726 receberam diagnóstico de demência. A demência foi identificada em 96 dos 730 participantes com TDAH (13,2%) e em 7.630 dos 108.488 sem TDAH (7,0%). A associação permaneceu estatisticamente significativa após ajuste, com hazard ratio de 2,77 (IC 95%: 2,11–3,63; p <0,001). Trata-se de um achado relevante, em-

bora sujeito às limitações inerentes a estudos observacionais e à identificação de diagnósticos em registros de saúde.

O resultado sugere que o diagnóstico de TDAH na idade adulta pode estar associado a maior incidência de demência durante o seguimento. Entretanto, não permite concluir que o TDAH cause demência. Fatores como comorbidades, acesso aos serviços, características socioeconômicas, tratamentos e possíveis vieses de diagnóstico podem influenciar a associação observada. A interpretação deve considerar também que a identificação clínica do TDAH em adultos mais velhos pode ocorrer tardiamente.

Tabela 12.1 Características e principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Desenho e população	Exposição/avaliação	Principais achados
Levine *et al.* (2023)	Coorte; 109.218 participantes, 51–70 anos no início	Diagnóstico de TDAH na idade adulta	Demência em 13,2% dos participantes com TDAH e 7,0% sem TDAH; HR ajustada 2,77 (IC 95%: 2,11–3,63).
Leffa *et al.* (2023)	Coorte; 212 indivíduos cognitivamente não comprometidos, 55–90 anos	Escore de risco poligênico para TDAH; cognição, biomarcadores e neuroimagem	Maior escore associado a declínio cognitivo; em indivíduos Aβ-positivos, associação com p-tau181 e atrofia frontoparietal.
Mendonça *et al.* (2021)	Transversal; participantes com mais de 55 anos	Avaliação clínica e neuropsicológica; grupos controle, TDAH e CCL	Grupo com TDAH apresentou déficits cognitivos semelhantes ao grupo com CCL em diversas medidas.
Arseniou *et al.* (2020)	Caso-controle; 327 pacientes com Alzheimer e 327 controles	Polimorfismo rs12842 do gene SLC2A3	Associação do polimorfismo com menor risco de doença de Alzheimer nos modelos genéticos relatados.
Golimstok *et al.* (2011)	Caso-controle; grupos com demência com corpos de Lewy, Alzheimer e controles	Sintomas prévios de TDAH	Frequência de sintomas: 47,8% na demência com corpos de Lewy, 15,2% no Alzheimer e 15,1% nos controles.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.

Risco genético, biomarcadores e doença de Alzheimer

Leffa *et al*. (2023) avaliaram 212 indivíduos cognitivamente não comprometidos, com idades entre 55 e 90 anos e sem diagnóstico clínico de TDAH. Os autores calcularam um escore de risco poligênico para TDAH e o relacionaram a medidas cognitivas, biomarcadores e neuroimagem, com acompanhamento de até seis anos. Maior escore de risco poligênico foi associado a maior declínio cognitivo ao longo do período. Entre indivíduos com positividade para beta-amiloide, o maior risco poligênico também se associou a níveis mais elevados de tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano e a alterações de atrofia frontoparietal. Esses resultados apontam para possível relação entre suscetibilidade genética ao TDAH e vulnerabilidade a alterações relacionadas à doença de Alzheimer, mas não equivalem a demonstrar TDAH clínico ou causalidade.

Arseniou *et al*. (2020) investigaram o polimorfismo rs12842 do gene SLC2A3 em 327 pacientes com doença de Alzheimer e 327 controles. O gene codifica o transportador neuronal de glicose GLUT3, o que motivou a hipótese de participação de vias relacionadas ao metabolismo energético cerebral. O estudo encontrou associação entre o polimorfismo e menor risco de doença de Alzheimer em modelos genéticos codominante, dominante e log-aditivo. Embora o trabalho discuta possíveis cone-

xões metabólicas entre TDAH e doença de Alzheimer, o resultado apresentado não demonstra, por si só, que o TDAH aumente o risco de demência. A interpretação deve permanecer restrita à associação genética investigada.

Sobreposição clínica com comprometimento cognitivo leve e demência com corpos de Lewy

No estudo transversal de Mendonça *et al*. (2021), indivíduos com mais de 55 anos submetidos a avaliação clínica e neuropsicológica foram classificados em grupos de controle, TDAH e comprometimento cognitivo leve. Foram observadas diferenças significativas no desempenho cognitivo entre os grupos, com participantes com TDAH apresentando déficits semelhantes aos do grupo com CCL em diversas medidas. Por ser transversal, o estudo permite caracterizar a sobreposição de desempenho, mas não determinar a sequência temporal dos sintomas nem estabelecer progressão de TDAH para demência.

Golimstok *et al*. (2011) realizaram estudo caso-controle para investigar sintomas prévios de TDAH em pessoas com demência com corpos de Lewy, doença de Alzheimer e controles. A frequência de sintomas de TDAH relatada foi de 47,8% no grupo com demência com corpos de Lewy, 15,2% no grupo com doença de Alzheimer e 15,1% nos controles. O achado sugere possível associação entre sintomas prévios de TDAH e demência com corpos de Lewy.

Possíveis mecanismos neurobiológicos e implicações clínicas

A discussão dos mecanismos neurobiológicos deve ser interpretada como hipótese explicativa, e não como demonstração de uma via causal estabelecida. O TDAH está relacionado a diferenças funcionais em circuitos frontoestriatais e frontoparietais envolvidos em atenção, controle inibitório e funções executivas. Alterações nessas funções podem reduzir o desempenho em tarefas cognitivas e dificultar a distinção clínica entre TDAH persistente, CCL e demência. A hipótese de menor reserva cognitiva é uma possível explicação para parte da associação epidemiológica, mas não foi diretamente mensurada em todos os estudos incluídos.

Os achados genéticos e de biomarcadores apresentados por Leffa *et al*. (2023) e Arseniou *et al*. (2020) levantam possibilidades relacionadas à vulnerabilidade à patologia de Alzheimer e ao metabolismo da glicose cerebral. Já a associação com demência com corpos de Lewy pode ser discutida à luz de circuitos dopaminérgicos, considerando a participação da dopamina na fisiopatologia do TDAH e nas manifestações motoras e cognitivas de doenças por corpos de Lewy. Ainda assim, os estudos incluídos não permitem afirmar que uma alteração dopaminérgica compartilhada explique a associação observada.

Na prática clínica, a avaliação de uma pessoa mais velha com queixas de desatenção, esquecimento ou dificuldade de organização deve considerar a história longitudinal. A presença de sintomas desde a infância ou juventude, a estabilidade relativa do padrão ao longo da vida e a ausência de declínio funcional progressivo podem favorecer a hipótese de TDAH persistente. Em contrapartida, piora recente ou progressiva, perda de autonomia e mudança em relação ao funcionamento prévio exigem investigação de CCL ou demência. A avaliação deve integrar história clínica, informante quando disponível, exame cognitivo, funcionalidade, revisão de medicamentos e investigação de causas potencialmente tratáveis.

Limitações da evidência

A quantidade de estudos incluídos foi pequena, e os desenhos, populações, exposi-

ções e desfechos foram heterogêneos. Parte da evidência avaliou diagnóstico clínico de TDAH, enquanto outra parte investigou risco poligênico ou sintomas retrospectivos, construtos que não são equivalentes. A faixa etária adotada na revisão, acima de 50 anos, também é mais ampla do que a definição usual de população idosa em muitos contextos. Além disso, a ausência de dados completos sobre as pontuações de qualidade metodológica limita a avaliação comparativa do risco de viés.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática identificou evidências de associação entre TDAH e desfechos cognitivos ou demenciais em pessoas mais velhas. Os estudos analisados apontaram maior ocorrência de demência entre adultos com diagnóstico de TDAH em uma coorte longitudinal, relação entre risco poligênico para TDAH e declínio cognitivo ou biomarcadores relacionados à doença de Alzheimer, sobreposição do desempenho cognitivo entre TDAH e comprometimento cognitivo leve e maior frequência de sintomas prévios de TDAH em participantes com demência com corpos de Lewy. Em conjunto, esses achados reforçam a importância de considerar a história de TDAH na avaliação cognitiva de adultos e idosos. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos, o pequeno número de investigações e as diferenças entre diagnóstico clínico, risco genético e sintomas retrospectivos impedem concluir que o TDAH seja causa direta de demência. A distinção entre sintomas persistentes ao longo da vida e declínio cognitivo adquirido e progressivo é fundamental para evitar erros diagnósticos. São necessários estudos longitudinais, com amostras maiores, critérios diagnósticos padronizados e controle adequado de fatores de confusão, para esclarecer a natureza e os mecanismos dessa associação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARSENIOU, S. *et al*. SLC2A3 rs12842 polymorphism and risk for Alzheimer's disease. Neurological Research, v. 42, n. 10, p. 853–861, 2020. DOI: https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1783878.

FARAONE, S. V. *et al*. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Nature Reviews Disease Primers, v. 1, art. 15020, p. 1–23, 2015. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20.

GOLIMSTOK, A. *et al*. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. European Journal of Neurology, v. 18, n. 1, p. 78–84, 2011. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03064.x.

LEFFA, D. T. *et al*. Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder predicts cognitive decline and development of Alzheimer's disease pathophysiology in cognitively unimpaired older adults. Molecular Psychiatry, v. 28, n. 3, p. 1248–1255, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-022-01867-2.

LEVINE, S. Z. *et al*. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of dementia. JAMA Network Open, v. 6, n. 10, art. e2338088, p. 1–11, 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.38088.

MENDONÇA, F. *et al*. Mild cognitive impairment or attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults? A cross sectional study. Frontiers in Psychiatry, v. 12, art. 794759, p. 1–9, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.794759.

POSNER, J. *et al*. Attention-deficit hyperactivity disorder. The Lancet, v. 395, n. 10222, p. 450–462, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1.

VIEIRA, R. T. *et al*. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health, v. 9, p. 88–95, 2013. DOI: https://doi.org/10.2174/1745017901309010088.

YOUNES, K.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia: neuropathology, genetics, neuroimaging, and treatments. Psychiatric Clinics of North America, v. 43, n. 2, p. 331–344, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.006.