

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM BIOTECNOLOGIA

**EFEITOS DO POLIMORFISMO MAOA-uVNTR NOS ESCORES DE QI
DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DEFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Pâmela Camini Constantin

Lajeado, novembro de 2016

Pâmela Camini Constantin

**EFEITOS DO POLIMORFISMO MAOA-uVNTR NOS ESCORES DE QI
DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DEFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Biotecnologia, do Centro Universitário UNIVATES, como parte da exigência para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dra. Verônica Contini

Lajeado, novembro de 2016

APOIO FINANCEIRO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Particulares (PROSUP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq): Edital MCTI/CNPq 2013 – Chamada Universal e Fundação Vale do Taquari de Educação e Desenvolvimento Social (FUVATES).

DEDICO ESTE TRABALHO

A minha família, pelo auxílio incondicional em todos os momentos

e a Deus pela força e persistência.

AGRADECIMENTOS

Ao longo desses dois anos, muitas pessoas contribuíram para que eu conseguisse finalizar esse trabalho. Nos desafios que surgiram, e que foram alguns, cada um teve um papel fundamental e certamente auxiliou muito a entrega dessa dissertação. Agradeço imensamente a todos que, com detalhes ou muitas horas de atenção, me ajudaram neste objetivo.

Agradeço primeiramente a Deus, por ter possibilitado muitas oportunidades fantásticas, como uma família especial, uma faculdade de renome, um curso de pós-graduação instigante. Agradeço a minha grande orientadora, que permitiu o meu reingresso ao mundo dos descobrimentos, o mundo da pesquisa e que em alguns momentos foi mais que uma professora, foi uma amiga. Agradeço aos meus mestres pela transmissão de parte importante do seu conhecimento e pela contribuição ao meu crescimento profissional; aos meus amigos pela compreensão da minha complexidade emocional e pelo constante apoio. A minha família, pela imensa alegria do convívio, pelas tristezas e dificuldades compartilhadas, pelos elogios das conquistas, simplesmente por dar-me forças para sempre evoluir, crescer. Por fim, e sim, por ser mais importante, aos homens da minha vida, meus excelentíssimos marido e filho, Cristiano e Gabriel, pelo carinho, força, ajudas técnicas, sorrisos, alegrias, pelo amor.

RESUMO

Introdução: O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma desordem comportamental comum em crianças e que pode persistir na idade adulta. Ele caracteriza-se por sintomas persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Embora as estimativas de prevalência relatadas em estudos variem, a prevalência de TDAH em crianças e adolescentes oscila de 5,9-7,1%, e resultados semelhantes são encontrados para adultos: 2,5-5,0%. Além disso, uma proporção significativa dos pacientes com TDAH também apresenta outras comorbidades associadas. Diversos estudos moleculares têm sido realizados na busca pelos genes envolvidos com o TDAH e, alguns deles, sugerem o envolvimento de variações no gene codificador da enzima monoamino oxidase A (*MAOA*), a qual desempenha um papel importante na regulação de componentes dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Estudos moleculares sugerem que o gene possui um papel importante em características relacionadas à impulsividade, agressividade e comportamentos aditivos. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo é avaliar a associação entre o polimorfismo MAOA-uVNTR, localizado na região promotora do gene *MAOA*, e o TDAH em adultos. **Metodologia:** As amostras foram compostas por 562 indivíduos com TDAH, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-4, e 638 indivíduos controles, de ambos os sexos. O polimorfismo MAOA-uVNTR foi amplificado pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) e genotipado por eletroforese em gel de poliacrilamida 6%. **Resultados:** Não foi detectada uma associação significativa entre o polimorfismo investigado e o TDAH. Observou-se, no entanto, um efeito do polimorfismo nos escores de quociente de inteligência (QI) estimado em homens com TDAH. Portadores do alelo de baixa atividade do polimorfismo (3 repetições) apresentaram escores de QI verbal ($p < 0,0001$) e QI total ($p = 0,001$) significativamente mais baixos, quando comparados aos indivíduos portadores dos alelos de alta atividade (3.5 e 4 repetições). **Conclusão:** Nossos resultados indicam que o polimorfismo MAOA-uVNTR não está associado diretamente ao TDAH. No entanto, sugerem que o mesmo possa estar envolvido com a variabilidade observada nos escores de QI de pacientes com TDAH, mais especificamente em indivíduos do sexo masculino.

Palavras chaves: QI estimado. *MAOA*. TDAH. Adultos.

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common behavioral disorder in children that can persist into adulthood. ADHD is characterized by persistent symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity. Although the estimates of prevalence vary in some studies, the prevalence of this disorder in children and adolescents ranges from 5.9-7.1%, and similar results are found for adults: 2.5-5.0%. In addition, a significant proportion of ADHD patients present other comorbidities. Several molecular studies have been employed in the search for the genes involved in ADHD susceptibility and some of them suggest the involvement of the gene that codes for the monoamine oxidase A enzyme (*MAOA*), which plays an important role in the regulation of components of the dopaminergic and serotonergic systems. Molecular studies have suggest an important for the *MAOA* gene in characteristics related to impulsivity, aggressiveness and additive behaviors. **Objective:** The main objective of this study is to evaluate the association between the *MAOA*-uVNTR polymorphism, located in the promoter region of the *MAOA* gene, and ADHD in adults. **Methods:** The samples were composed by 535 individuals with ADHD, diagnosed according to DSM-IV criteria, and 639 control subjects, of both genders. The *MAOA*-uVNTR polymorphism was amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and genotyped by 6% polyacrylamide gel electrophoresis. **Results:** There was no significant association between the investigated polymorphism and ADHD. However, it was observed an effect of the polymorphism on estimated intelligence quotient (IQ) scores in men with ADHD. Carriers of the low activity allele (3 repeats) presented significantly lower verbal IQ ($p < 0.001$) and total IQ scores ($p = 0.001$) when compared to individuals with high activity alleles (3.5 and 4 repeats). **Conclusion:** Our results indicate that the *MAOA*-uVNTR polymorphism is not directly associated with ADHD. However, they suggest that *MAOA* may be involved in the observed variability of IQ scores of patients with ADHD, more specifically in males.

Keywords: Estimated IQ. *MAOA*. ADHD. Adults.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Tema	11
1.2 Problema	11
1.3 Objetivo Geral	11
1.3.1 Objetivos Específicos	11
1.4 Justificativa	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1 Histórico	14
2.2 Epidemiologia	15
2.3 Clínica do TDAH	16
2.3.1 Caracterização da doença	16
2.3.2 Sintomas	17
2.3.3 Diagnóstico	18
2.3.4 Prejuízos associados ao transtorno	20
2.3.5 Tratamento.....	22
2.3.6 Heterogeneidade/Etiologia.....	23
2.3.7 Neurobiologia do TDAH	26
2.4 Genética do TDAH	29

2.4.1 Genes associados	29
2.4.2 MAOA	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1 Caracterização da amostra	36
3.1.1 Adultos com TDAH	36
3.1.2 População Geral.....	38
3.1.3 Considerações sobre a obtenção das amostras.....	38
3.3 Métodos laboratoriais	38
3.4 Análises estatísticas	39
4 RESULTADOS	40
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53

EFEITOS DO POLIMORFISMO MAOA-uVNTR NOS ESCORES DE QI DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DEFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)

1 INTRODUÇÃO

O quadro sintomático do Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) tem sido caracterizado como síndrome há mais de um século (Adler et al., 2005). O primeiro exemplo de relato similar às características do transtorno foi descrito por Sir Alexander Crichton, em 1798 (Tansey 1984; Palmer & Finger, 2001). O conceito do TDAH, atualizado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Sociedade Americana de Psiquiatria, em sua quinta versão (DSM-5) (APA, 2014), já recebeu vários nomes durante a sua existência, tais como lesão cerebral mínima, transtorno hipercinético e transtorno de deficit de atenção, até chegar à definição que hoje conhecemos. O TDAH é uma desordem do desenvolvimento neurológico comum no início da infância, que pode persistir em adultos, sendo caracterizado por um quadro nuclear de sintomas de desatenção, agitação motora e impulsividade, que podem acarretar em diversos prejuízos no desenvolvimento (APA, 2014). Os pacientes com TDAH, ao longo da vida, podem apresentar problemas de

aprendizagem, comportamento opositor, distúrbios de conduta, ansiedade e depressão, entre outros (Adler et al., 2005).

Embora as estimativas de prevalência relatadas em estudos apresentam uma pequena variação, grande parte dos trabalhos sugerem que, quando analisados os diagnósticos seguindo todos os critérios estabelecidos, a prevalência do TDAH em crianças e adolescentes varia de 5,9-7,1%, e resultados semelhantes são encontrados para adultos: 2,5-5,0% (Willcutt, 2012; Brikell et al., 2015). Estudos familiares e com gêmeos sugerem uma alta herdabilidade para o TDAH, tornando-o um transtorno atrativo para estudos genéticos, moleculares e, com base em seus possíveis efeitos fisiopatológicos, muitos genes candidatos já foram relacionados ao seu desenvolvimento (Faraone et al., 2005; Gizer et al., 2009).

Do ponto de vista etiológico, o TDAH apresenta claramente uma herança multifatorial poligênica, com múltiplas variantes ligadas aos sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. Algumas variáveis ambientais, como baixo peso ao nascer, rejeição, prematuridade e exposição intrauterina a toxinas e aditivos alimentares também têm sido associadas à etiologia da doença (Dias et al., 2013; Thapar et al., 2013).

A monoamino oxidase A (MAOA) é uma enzima localizada na membrana mitocondrial externa, envolvida na degradação de várias aminas biogênicas, incluindo os neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina, que estão relacionados ao movimento, emoção e cognição. Tal atuação sugere, portanto, um papel importante na manutenção da homeostase desses neurotransmissores e nas vias de sinalização por eles desencadeadas (Chen, 2004; Barnett et al., 2010).

A enzima MAOA é codificada por um gene de mesmo nome (*MAOA*), localizado no cromossomo X. Estudos moleculares sugerem que o gene *MAOA* possui um papel importante em características relacionadas à impulsividade, agressividade e comportamentos aditivos, justificado pela sua funcionalidade, importante na degradação de neurotransmissores. O gene possui vários polimorfismos, incluindo um VNTR de 30pb localizado na região promotora (*MAOA-uVNTR – MAOA upstream VNTR*) com seis variantes já identificadas, contendo 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6 repetições (Sabol, 1998; Jacob et al., 2005). Estudos funcionais mostram que o polimorfismo afeta a atividade

transcricional do gene, diminuindo ou aumentando sua expressão (Sabol, 1998; Deckert, 1999; Barnett et al., 2010). Até o momento, em virtude do papel importante que desempenha a nível cerebral, muitos trabalhos já apontaram associação entre a atividade da enzima com diferentes traços comportamentais e transtornos neuropsiquiátricos em humanos, incluindo o TDAH (Chen et al., 2005; Barnett et al., 2010).

1.1 Tema

Investigação do papel do polimorfismo genético MAOA-uVNTR, localizado no gene *MAOA*, no TDAH em adultos.

1.2 Problema

O polimorfismo MAOA-uVNTR, no gene *MAOA*, tem influência sobre o TDAH em adultos?

1.3 Objetivo geral

Avaliar a associação entre o polimorfismo genético MAOA-uVNTR com o TDAH em uma amostra de pacientes adultos.

1.3.1 Objetivos específicos

- Determinar as frequências alélicas e genóticas do polimorfismo MAOA-uVNTR em uma amostra de pacientes com TDAH e uma amostra de indivíduos controles;

- Investigar a associação do polimorfismo com o TDAH;
- Investigar se o polimorfismo MAOA-uVNTR está implicado em dimensões de temperamento, em sintomas de gravidade, na presença de comorbidades e em parâmetros neuropsicológicos dos pacientes com TDAH.

1.4 Justificativa

Nos últimos 20 anos, um enorme progresso foi empreendido na compreensão da etiologia do TDAH, visto que ele apresenta uma prevalência significativa na população e que acarreta muitos prejuízos (sociais, educacionais, trabalhistas e financeiros) no meio em que o indivíduo com o transtorno está inserido, às pessoas próximas, e ao Estado. Os primeiros trabalhos que suscitaram informações quanto aos valores de herdabilidade do transtorno impulsionaram muitos estudos de cunho genético, que vêm tentando identificar possíveis genes de suscetibilidade para o TDAH, através de diferentes abordagens. No entanto, isso não tem sido tarefa fácil, pois mesmo que alguns dados relevantes já foram publicados, muitos ainda apresentam resultados inconsistentes.

Possivelmente, a grande heterogeneidade fenotípica que os indivíduos com TDAH apresentam tem contribuído para a dificuldade em obter resultados concordantes, assim como evidências da participação exata na origem do transtorno de cada gene de suscetibilidade que vem sendo sugerido. Alguns autores têm aludido que uma avaliação de vários componentes genéticos, como genes de pequeno efeito ou variantes raras, contribuiriam para a manifestação do fenótipo final. Entretanto, como dados conclusivos ainda não foram levantados, a avaliação de genes específicos pode ainda ser considerada uma alternativa importante de estudo, tornando necessários estudos com este foco de avaliação, especialmente se considerada toda a variabilidade fenotípica exibida pelos pacientes com TDAH.

O presente estudo está concentrado em um gene que contribui significativamente no processo de metabolização de neurotransmissores, como adrenalina, noradrenalina e serotonina, sistemas estes que já foram descritos possuir relação com a manifestação

clínica do TDAH. O polimorfismo escolhido, apesar de apresentar evidências robustas de funcionalidade e, de acordo com a literatura, um impacto significativo no comportamento humano, ainda é pouco explorado, visto que se trata de uma variante do tipo VNTR (número variável de repetições em tandem). Assim, com este projeto, pretendo colaborar para a elucidação de parte da complexidade etiológica e fenotípica que envolve o transtorno.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico

O quadro sintomático do Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) tem sido caracterizado como síndrome há mais de um século (Adler et al., 2005). Antigos textos médicos e literários, escritos por pesquisadores e médicos da época, descreviam características clínicas de seus pacientes que hoje em dia facilmente assumiriam o diagnóstico para o TDAH, isso a mais de 200 anos (Tansey, 1984; Palmer & Finger, 2001; Louzã Neto, 2010). O conceito do TDAH atualizado recentemente no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Sociedade Americana de Psiquiatria, em sua 5ª versão (DSM-5) (APA, 2014) já recebeu vários nomes durante a sua existência, tais como lesão cerebral mínima, transtorno hipercinético, transtorno de deficit de atenção e, o atual conceito, Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade (Louzã Neto, 2010).

O primeiro exemplo de relato de uma desordem similar ao TDAH foi descrito por Sir Alexander Crichton, em 1798 (Tansey 1984; Palmer & Finger, 2001). Em seus estudos, Crichton relata os sintomas que muitos dos seus pacientes apresentavam, alguns similares ao transtorno em questão, porém não soube correlacioná-los de modo a determinar uma patologia. Heinrich Hoffmann, em 1846, escreveu algumas histórias infantis ilustradas, que se tornaram famosas na Alemanha, seu país de origem. Na história “*Fidgety Phil* – O inquieto Phil”, ele descreve um momento em família, um jantar, onde a criança apresenta reações típicas do TDAH. Para alguns autores, essas histórias são descrições primárias sobre a

doença. Porém, a primeira documentação científica sobre o assunto foi abordada por George Frederic Still em 1902 (Still, 1902; Louzã Neto, 2010). Pediatra de formação, Still permitiu e direcionou, com suas postulações sobre afecções psiquiátricas e psicológicas, mais pesquisas sobre o TDAH nos anos posteriores. Outros autores também estudaram e publicaram informações que contribuíram para a definição que conhecemos hoje como TDAH e, com essa evolução de informações e outras pesquisas sobre o assunto, ao longo dos anos foram descritos os cinco Manuais Diagnósticos e Estatísticos de Transtornos Mentais, que definem muitos transtornos psiquiátricos, entre eles o TDAH (K. W. Lange et al., 2010).

2.2 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que, mundialmente, 20% das crianças sofrem de algum tipo de transtorno mental debilitante. Equivalendo essa estimativa para a realidade nacional, usando números do censo populacional do ano de 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), pode-se projetar que aproximadamente 12 milhões de crianças e adolescentes brasileiros sofram desses transtornos, sendo o TDAH o transtorno neuro comportamental mais comum e conseqüentemente o com maior número de indivíduos encaminhados para serviços de saúde especializados (Connor & Meltzer, 2006).

Em 2007, Polanczyk e colaboradores completaram a primeira meta-análise da prevalência do TDAH em crianças e adolescentes. A prevalência mundial estimada foi de 5,29%, embora aspectos específicos variassem entre os 103 estudos incluídos na análise. Os resultados também sugeriram uma maior prevalência nos pacientes do sexo masculino e em crianças mais do que em jovens. No entanto, nesse estudo não foi avaliada a prevalência do TDAH entre indivíduos adultos e, embora durante muito tempo tenha sido considerado um transtorno da infância, é consenso atualmente que os sintomas muitas vezes persistem muito além da adolescência (Polanczyk et al., 2007; Brikell et al., 2015).

Uma meta-análise realizada por Simon et al. (2009) revisou diferentes publicações em bancos de dados digitais para estabelecer valores de prevalência do TDAH em adultos, visto que boa porcentagem dos indivíduos afetados na infância e adolescência mantinham os sintomas na idade adulta. O grupo estimou valores de prevalência em torno de 2,5%, nas 12

publicações incluídas na análise. Esse resultado, portanto, confirma estudos anteriores, que sugerem que a prevalência do TDAH diminui com o avanço da idade. Entretanto, o estudo demonstrou que na vida adulta, diferentemente do observado na infância, não há uma diferença significativa quanto à prevalência do transtorno entre homens e mulheres (Simon et al., 2009).

A mais recente meta-análise, realizada por Erik G. Willcutt (2012), avaliou 86 estudos de crianças e adolescentes (163.688 indivíduos) e 11 estudos com adultos (14.112 indivíduos) com TDAH, diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-4. Quando avaliada a prevalência geral do TDAH, seguindo todos os critérios, 5,9% dos indivíduos (crianças e adolescentes) apresentam o transtorno, seguindo uma proporção de 3 meninos para cada menina. A prevalência global de TDAH foi mais elevada na fase pré-escolar (10,5%) e no ensino fundamental (11,4%), diminuindo em amostras de adolescentes (8,0%). Já na idade adulta, o estudo sugere que a prevalência de TDAH pode cair um pouco mais (2,5-5,0%). Quanto à prevalência entre gêneros, Erik G. Willcutt demonstrou que os homens eram mais propensos para cumprir os critérios para um diagnóstico global de TDAH do que as mulheres. Entretanto, estudos como o de Mattos (2003) e Grevet (2006) revelaram não existir diferenças significativas entre os gêneros quando indivíduos adultos são avaliados, mesmo dado apontado por Simon et al., 2009 (Mattos, 2003). Quanto à distribuição geográfica do TDAH (país ou região do mundo), ou nas diferentes raças/etnias, nenhum dado apresentando diferenças significativas quanto aos grupos foi encontrado (Willcutt, 2012; Brikell et al., 2015).

1.4 Clínica do TDAH

2.3.1 Caracterização da doença

De acordo com o DSM-5 (2014), o TDAH é caracterizado por um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento (social, acadêmico, profissional) e no desenvolvimento do indivíduo, com sintomas comportamentais inapropriados para a idade. De acordo com os critérios diagnósticos, o TDAH pode se

apresentar em três diferentes quadros, de acordo com os sintomas predominantes: tipo Desatento, tipo Hiperativo/Impulsivo, e tipo Combinado (APA, 2014).

2.3.2. Sintomas

Os sintomas nucleares do TDAH são a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade. A desatenção e a distraibilidade são caracterizadas como uma espécie de “sonhar acordado” e pela dificuldade de permanecer focado em uma única tarefa por um período de tempo mais prolongado. Como manifestações típicas citam-se: dificuldade de atentar a detalhes, tendência a cometer pequenos equívocos, não seguir instruções dadas, não terminar tarefas, entre outras (Rohde et al., 1999). Já a hiperatividade pode ser entendida como uma inquietação motora e agressiva, passando a sensação de que o indivíduo está “ligado na tomada” (Phelan, 2005), entretanto não é constante nos indivíduos com TDAH. A impulsividade, por sua vez, também é um fator importante no panorama do transtorno, pois pode causar prejuízos significativos na interação social e em ações que promovam um risco físico real (Phelan, 2005). Esta é caracterizada pela ação sem o controle racional (faz o que quer), sem projeção ou preocupação com as consequências (Graeff & Vaz, 2008).

Os sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a aparecer mais cedo (aos 3-4 anos), enquanto a desatenção torna-se mais evidente após o ingresso escolar (5-7 anos). Na adolescência, a hiperatividade diminui, e uma sensação de inquietação do indivíduo é mais comum. A desatenção, geralmente, persiste até a idade adulta, fase em que a impulsividade também determina uma maior tendência para problemas comportamentais e abuso de substâncias (lícitas ou ilícitas) (Ulloa et al., 2009; Serrano-Troncoso et al., 2013). Embora os sintomas diminuam com a idade, com remissão parcial observada em 65% dos indivíduos afetados, apenas 15% das crianças com TDAH mostram remissão completa no início da idade adulta (Faraone et al., 2003; Biederman 2005; Button et al. 2005, Dias, 2013). Assim, mesmo que a proporção de taxas de persistência e de prevalência de TDAH em adultos ainda seja controversa, há estudos que sugerem que até 66% das crianças com TDAH terão sintomas clinicamente significativos da doença na idade adulta (Barkley et al., 2002; Haavik et al., 2010; Fredriksen et al., 2014).

Apesar dos sintomas de hiperatividade e impulsividade diminuírem significativamente ao final da adolescência, adultos com TDAH mantêm a tríade de sintomas de desatenção, inquietude e impulsividade em graus variados, e sua expressão na vida adulta atinge o âmbito das atividades próprias desta faixa etária. A hiperatividade observada em crianças pode corresponder a um excesso de atividades e/ou trabalho em adultos, tornando-os *workaholics*; enquanto a impulsividade pode se expressar em termos prematuros de relacionamentos ou direção impulsiva de veículos. Já a desatenção pode ser evidenciada em tarefas que exigem organização e sustentação da atenção ao longo do tempo e nas dificuldades com a memória e, embora apresentem uma capacidade inconsistente de se concentrar, são capazes de fazê-lo em circunstâncias específicas, quando as tarefas lhe são particularmente estimulantes (Mattos et al., 2006).

2.3.3 Diagnóstico

Existem dois sistemas classificatórios utilizados em psiquiatria, com relação aos critérios diagnósticos: a Classificação Internacional de Doenças (CID-10-MC) da OMS (OMS, 1993), e o DSM (DSM-5), da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 2014). Esse último é utilizado como critério diagnóstico da maioria das pesquisas científicas em TDAH, incluindo o trabalho em questão.

A forma adulta do TDAH foi oficialmente reconhecida pela Associação Americana de Psiquiatria em 1980, por ocasião da publicação do DSM-3, e segue nas publicações posteriores. A CID-10, que difere quanto ao termo adotado (“Desordem Hiperkinética”), não aborda a forma adulta da doença, portanto não é muito utilizada em pesquisas clínicas quando este grupo de pacientes são avaliados (Mattos et al., 2006). Apesar das diferenças na nomenclatura e no modo de se estabelecer o diagnóstico, ambos apresentam uma lista muito similar de sintomas para caracterizar a doença, sendo os critérios da OMS (OMS, 1993) aplicados principalmente na Europa e os da Associação Americana de Psiquiatria, utilizados nos demais continentes (Biederman et al., 2005; Polanczyk et al., 2007; APA, 2014).

De acordo com o DSM-5, são critérios diagnósticos para o TDAH, em crianças e adolescentes, seis ou mais sintomas em um ou ambos os grupos (desatenção e hiperatividade/impulsividade), por no mínimo seis meses, com caracterização de prejuízo em

função destes sintomas em mais de um ambiente (casa, escola, trabalho) e início do prejuízo antes dos doze anos de idade. Assim, os três quadros de TDAH, já citados anteriormente, são reconhecidos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado (presença de, pelo menos, seis sintomas em ambos os grupos) (Tabela 1). Em adultos, apenas cinco sintomas são necessários para o diagnóstico.

TABELA 1: Critérios diagnósticos para o Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade segundo o DSM-5 (APA, 2014):

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):

1. Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por, pelo menos, seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).

b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).

c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).

d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).

e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).

f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).

g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).

h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).

i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, obrigações; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

2. Hiperatividade e impulsividade: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por, pelo menos, seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou dificuldade para compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.

b. Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).

c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. (Nota: Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)

- d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
- e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
- f. Frequentemente fala demais.
- g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
- h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar em uma fila).
- i. Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno da personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Determinar o subtipo:

Apresentação combinada: Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.

Apresentação predominantemente desatenta: Se o Critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.

Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: Se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

O diagnóstico do TDAH é realizado predominantemente através de uma minuciosa investigação clínica da história do paciente, sendo indicada a realização de um processo amplo, em que possam ser utilizados vários recursos (entrevistas, escalas, testes psicológicos). Além de determinar a presença ou ausência do transtorno, a avaliação ampla permite aferir outros pontos importantes, como as condições acadêmicas, psicológicas, familiares e sociais, e desta forma delinear um tratamento adequado (Calegari, 2002; Mattos et al., 2006; Graeff & Vaz, 2008).

2.3.4 Prejuízos associados ao transtorno

Quanto aos prejuízos relacionados ao transtorno, estes terão apresentação diferente quanto aos diferentes quadros clínicos: predominante desatento, hiperativo ou combinado. Avaliando o quadro do TDAH, os indivíduos com apresentação predominante desatenta apresentam um deficit cognitivo mais intenso (Biederman, 1998). Além disso, também exibem um maior isolamento e retraimento social e taxas mais altas de depressão e ansiedade (Biederman, 1998; Pfiffner et al., 2000). Por outro lado, os indivíduos com quadro predominantemente combinado e hiperativo apresentam um maior comprometimento nos relacionamentos sociais e índices mais elevados de agressividade e de transtorno de conduta (Crystal et al., 2001). Desta forma, os pacientes do quadro combinado parecem apresentar um comprometimento no funcionamento global das atividades, visto que apresentam alterações tanto ligadas ao quadro hiperativo como ao quadro desatento (Carson & Mann, 2002).

Como comentado anteriormente, a presença do TDAH prediz comportamentos negativos em muitas áreas da vida dos pacientes. (Biederman et al., 2005; Spencer et al., 2007; Oliveira & Dias, 2015). Tanto na infância como na fase adulta, o TDAH tem sido associado com um padrão geral de problemas no desempenho acadêmico e ajustamento social, familiar e trabalhista, gerando altos custos econômicos e sanitários (Ramos-Quiroga et al., 2012). Ainda, indivíduos com o TDAH também podem apresentar quadros de desregulação emocional, como instabilidade de humor, períodos leves de depressão, irritabilidade, problemas com controle de temperamento, reação exagerada ao estresse e sentimentos frequentes de frustração (Victor et al., 2013).

Comorbidade é um termo usado para descrever a ocorrência simultânea de dois ou mais problemas de saúde em um mesmo indivíduo. Esse é um fenômeno frequente na prática clínica, e sua identificação é um fator importante que afeta tanto o prognóstico dos pacientes como a conduta terapêutica do médico. Os estudos epidemiológicos realizados em pacientes com TDAH documentam uma incidência elevada de distúrbios psiquiátricos comórbidos, sugerindo que em torno de 70% das crianças e adultos com TDAH apresentam outra patologia associada (Rohde et al., 1999, Dias et al., 2013, Silva et al., 2012). As comorbidades coexistentes podem gerar forte influência em como os sintomas de TDAH irão se manifestar, afetando o modo, o comportamento e o desempenho do indivíduo, pois afetam os prejuízos associados ao transtorno que normalmente já são esperados. Da mesma forma, a conduta terapêutica, portanto, deve considerar também estas desordens comórbidas para melhor direcionar um tratamento.

Segundo dados publicados por Vitola et al. (2012), pacientes adultos com TDAH (que exibiam o transtorno na infância) que também manifestavam o Transtorno Desafiador Opositor (TDO) e o Transtorno de Conduta (CD) apresentavam aumento da prevalência de problemas com habilidades motoras, com figuras de autoridade, maior número de repetições escolares, suspensões e até expulsões, além de maiores taxas de uso de substâncias (como a nicotina). Além disso, os pacientes também documentaram maior gravidade do TDAH, maior procura por novidades, baixo auto direcionamento e cooperativismo. Já no estudo realizado por Silva et al. (2014), adultos diagnosticados para TDAH, com Transtorno Bipolar (TB) associado, apresentaram comprometimento das funções executivas gerais. No entanto, prejuízos na função verbal e espacial da memória de trabalho, fluência verbal fonêmica, disfunções executivas e diminuição do Quociente de Inteligência (QI) estavam mais intimamente relacionados somente com o TDAH, mostrando que há diferenças quanto à expressão de prejuízos quando o indivíduo apresenta somente a doença em questão (Walshaw et al., 2010; Silva et al., 2013; Silva et al., 2014).

A desordem mais comum associada a pacientes com o transtorno é o TDO (Transtorno Desafiador Opositor), que afeta até 1/3 da população com TDAH (Rohde et al, 1999, Dias et al., 2013, Silva et al., 2013). Em crianças, as comorbidades mais associadas são os transtornos disruptivos de comportamento (30 a 50%); o transtorno de aprendizagem escolar (20 a 80%); transtornos de ansiedade (8 a 30%); transtornos do humor (15% e 75%) e o transtorno de tics (3.5 a 17%) (Biederman 2005; Souza & Pinheiro, 2003; Graeff & Vaz, 2008). Em adultos, pode-se observar outras patologias, como: transtorno depressivo maior (20 a 30%), ansiedade generalizada (20 a 30%), distúrbios de linguagem e leitura (60%), transtorno bipolar, uso/abuso de substâncias (25 a 50%), transtorno alimentar (20 a 30%), transtorno de personalidade antissocial (25%), transtorno do sono (25%), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e fobia (25%) (Souza & Pinheiro, 2003; Graeff & Vaz, 2008).

2.3.5 Tratamento

O TDAH gera enormes custos diretos e indiretos para os países em todo o mundo. Embora a primeira linha de escolha para o tratamento do TDAH seja farmacológica, tratamentos com fármacos nem sempre são suficientes (Vidal-Estrada et al., 2012). A escolha

terapêutica deve ser ajustada conforme a necessidade e sintomas de cada paciente, além disso, deve ser modificado de acordo com as diferentes fases de crescimento, tendo em vista o nível de desenvolvimento que caracterizam cada fase: infância, adolescência e fase adulta (Serrano-Troncoso et al., 2013).

Durante décadas, o TDAH tem sido tratado principalmente com estimulantes, particularmente metilfenidato e anfetaminas, em função da sua eficácia e baixo custo. Em grande parte dos casos, estes medicamentos conduzem a uma rápida e considerável melhora nos sintomas centrais do paciente e no seu comportamento. Medicamentos não estimulantes, e de liberação prolongada, como a atomoxetina, também têm sido usados como alternativa nos últimos anos (Vidal-Estrada et al., 2012).

Apesar da eficácia, o tratamento farmacológico tem limitações, como possíveis efeitos adversos e a incerteza sobre a relação risco-benefício em grupos menos estudados de pacientes - crianças pré-escolares. Desta forma, tratamentos alternativos são indicados para os pacientes. Como exemplo, cita-se as abordagens psicológicas, na qual a terapia cognitiva comportamental mostrou-se o método mais efetivo, pois além de trabalhar com as dificuldades típicas da doença, procura minimizar também os efeitos das comorbidades associadas (Vidal-Estrada et al., 2012, Dias et al., 2013).

Contudo, em boa parte dos casos, é indicado o tratamento multimodal, que abrange tratamento farmacológico, psicológico, educacional e social, para uma resposta mais efetiva do paciente (Serrano-Troncoso et al., 2013). Quando os indivíduos com TDAH utilizam o tratamento multimodal observam-se melhoras nos gastos econômicos, e nos resultados funcionais dos pacientes, como menor retenção escolar, menor utilização dos departamentos de emergência e menores índices de criminalidade (Maia et al., 2015).

2.3.6 Heterogeneidade/Etiologia

Atualmente, não existe certeza quanto às causas precisas do TDAH. Todavia, sabe-se que é um transtorno neuro comportamental heterogêneo com múltiplas etiologias possíveis. Sob essa perspectiva, entende-se o TDAH como uma doença multifatorial causada pela confluência de muitos fatores de risco, tanto genéticos como ambientais, cada um tendo um

pequeno efeito em aumentar a vulnerabilidade ao transtorno. Provavelmente, a sua etiopatogenia envolve a interação de múltiplos componentes genéticos, além de fatores ambientais não compartilhados, que podem explicar as variações individuais nos sintomas do TDAH, tanto na infância e adolescência, como na fase adulta (Spencer, 2008; Curatolo et al., 2009; Luman et al., 2010; Sohn et al., 2010).

Estudos com gêmeos e irmãos adotados são os principais trabalhos necessários para distinguir as contribuições genéticas e ambientais, como fontes promotoras do transtorno nos estudos com famílias. O método mais direto de examinar a herdabilidade do TDAH é através de estudos com gêmeos: a medida de gêmeos monozigóticos mais concordantes para TDAH do que gêmeos dizigóticos pode ser usada para calcular o grau de variabilidade do transtorno na população, contabilizando qual a contribuição dos genes para a manifestação do mesmo. Faraone et al. (2009) revisaram 20 estudos com gêmeos dos Estados Unidos, Austrália, Escandinávia e da União Europeia e relataram uma estimativa média de herdabilidade de 76%, mostrando que o TDAH pode ser considerado uma das doenças com maior herdabilidade entre os distúrbios psiquiátricos, com poucas evidências para influências ambientais compartilhando a variação individual nos sintomas (Faraone & Mick, 2009; Brikell et al., 2015). Na revisão de Hawi et al. (2015) os dados evidenciam que estudos com gêmeos apresentam taxas ainda superiores de herdabilidade, estimada entre 75-90%.

Embora a arquitetura genética do TDAH não seja completamente conhecida, um modelo multifatorial é consistente com a elevada prevalência de TDAH na população em geral e com sua variabilidade fenotípica, além da elevada taxa de incidência em gêmeos monozigóticos, mas com risco moderado a parentes de primeiro grau (~ 20%) (Brikell et al., 2015; Hawi et al, 2015).

Isabell Brikell et al. (2015), em uma revisão de estudos de herdabilidade em adultos com TDAH, detectaram dados importantes. Nos cinco estudos com gêmeos de diferentes populações, que exploraram os sintomas de TDAH autodesignados em adultos, os resultados apontaram para valores de herdabilidade variando entre 30-44%. Embora o número de participantes e as faixas etárias estabelecidas tenham variado (alguns trabalhos com idade entre 18-30 anos e outros 25-75 anos), todos os cinco estudos encontraram estimativas menores do que anteriormente relatado nas amostras com crianças e adolescentes (Brikell et al., 2015). O grupo verificou que esses valores eram inferiores quando as avaliações de diagnóstico se baseavam somente em relatos pessoais. No entanto, quando os indivíduos

passavam por uma avaliação combinada, utilizando dados dos familiares, dados pessoais, e por um diagnóstico clínico, os valores de herdabilidade ficavam entre 70-80% (Brikell et al., 2015). Portanto, esses resultados indicam que os valores de herdabilidade do transtorno em adultos são similares aos detectados para crianças e adolescentes, demonstrando a necessidade de trabalhos focando este grupo de indivíduos.

Quando avaliada a contribuição do ambiente para o transtorno, estudos longitudinais com famílias afetadas sugerem que a persistência do TDAH esteja associada com este recinto familiar, e fatores pré e pós-natais contribuiriam para a manifestação, o desenvolvimento e agravamento do transtorno (Thapar et al., 2013; Brikell et al., 2015). Outras variáveis ambientais, como baixo peso ao nascer, prematuridade e exposição intrauterina a toxinas e aditivos alimentares também têm sido associadas à etiologia da doença (Dias et al., 2013; Thapar et al., 2013).

Há muitos bons exemplos na literatura onde se verificou que os riscos ambientais têm uma relação causal na manifestação do TDAH. A exposição materna ao tabagismo durante a gravidez é um dos riscos pré-natais mais comumente associados ao aumento das taxas de TDAH (Langley et al., 2008). Associações entre os sintomas e diagnóstico do TDAH foram observados usando relatórios maternos do consumo de cigarros e medidas objetivas de nicotina no soro. A relação entre a dose e a resposta demonstrou que quanto mais a mãe fumava, maior era o risco associado. O consumo moderado de álcool, a exposição a substâncias ilícitas e estresse materno durante a gravidez também têm sido associados com o TDAH, elevando o risco de manifestação dos sintomas em crianças (Linnet et al., 2003; Glover, 2011; Thapar et al., 2013). Entretanto, mais estudos com estes enfoques são necessários para melhor delinear quais as vias orgânicas, sistemas são afetados.

Exposições a outras toxinas no período pré-natal e/ou pós-natal também foram considerados como fatores de risco aumentado para o TDAH, em particular, os poluentes orgânicos e o chumbo, que podem danificar os sistemas neurais e desencadear a manifestação do transtorno (Nigg et al., 2010; Nigg et al., 2012). Uma corte transversal investigando a relação entre o metabólito urinário fosfato de dialquil (DAP), resultante do contato com inseticidas organofosforados na infância e início da adolescência, descobriu que aqueles com o metabólito detectável em concentrações acima do nível médio tinham o dobro de chances de ter TDAH, em contraponto àqueles com níveis indetectáveis (Bellinger, 2008; Bouchard et al., 2010). Corroborando estes dados, Rauh et al. em 2006, avaliando a exposição pré-natal a

organofosforados, encontraram relação direta entre o comprometimento no desenvolvimento cognitivo e motor, e posterior manifestação da doença. Já os estudos de exposição de humanos ao chumbo têm demonstrado efeitos negativos do metal sobre o sistema nervoso geral, podendo acarretar no desenvolvimento do TDAH (Eubig et al., 2010). Há evidências que até mesmo níveis tecnicamente baixos de chumbo no sangue (Bellinger, 2008) poderiam gerar efeitos negativos sobre a função cognitiva, o desenvolvimento neuropsicomotor, assim como em domínios neuropsicológicos específicos do TDAH (Froehlich et al., 2009; Nigg et al., 2010; Nigg et al., 2012).

Quanto a relação dieta e sintomas do TDAH, ainda há incertezas. Embora algumas pesquisas (com zinco, magnésio, ácidos graxos poli-insaturados) relataram deficiências do estado nutricional como possíveis fatores etiológicos para o TDAH (Arnold & DiSilvestro, 2005, Spahis et al., 2008), não há evidências concretas o suficiente para concluir que tais carências têm um efeito causal (Thapar et al., 2013).

Por fim, vários indicadores psicossociais no início do desenvolvimento dos recém-nascidos, como um ambiente familiar adverso (grave privação de assistência e conforto à criança), baixa renda e maus-tratos têm sido associados com uma incidência elevada de problemas mentais em crianças, entre eles o TDAH (Taylor & Sonuga, 2008; Rutter, et al., 2007; Pheula et al., 2011; Thapar et al., 2013). Entretanto, a exposição pós-natal ao estresse familiar ainda é discutível, pois os trabalhos não conseguem determinar se o ambiente estressor é devido aos problemas dos pais ou a resposta destes aos comportamentos típicos do TDAH que as crianças manifestam (Linnet et al., 2003; Glover, 2011; Thapar et al, 2013).

2.3.7 Neurobiologia do TDAH

A natureza familiar do transtorno, a efetividade do tratamento farmacológico e os dados obtidos em estudos neuropsicológicos e de neuroimagem confirmam a natureza neurobiológica do TDAH (Tripp & Wickens 2009). A literatura já tem demonstrado que o transtorno está relacionado com alterações em vários sistemas cerebrais, incluindo os sistemas envolvidos na atenção, controle cognitivo, processo emocional, sensório-motor e recompensa e, deste modo, modelos teóricos propõem que disfunções em múltiplas vias podem estar

envolvidas. Nigg & Casey (2005) propuseram que o TDAH pode surgir a partir de disfunções no controle cognitivo, no circuito do núcleo accumbens ou no circuito da amígdala. Estes sistemas acarretam em fenótipos etiológicos relacionados às áreas que abrangem, gerando quadros de desatenção, desorganização, impulsividade, hiperatividade e comportamento antissocial (Nigg & Casey, 2005; Dias et al., 2013).

Estudos de neuroimagem, embora não sejam indicados para o diagnóstico, têm sugerido fortemente uma disfunção dos circuitos frontoestriatais, que englobam o córtex pré-frontal e as suas conexões com os núcleos da base (estriado e outros), o tálamo, o corpo caloso e o cerebelo como bases fisiopatológicas para o transtorno (Makris et al., 2009; Fernandez-Mayoralas et al., 2010). Geralmente, em pacientes com TDAH, essas regiões apresentam alterações estruturais detectáveis, que acarretam em prejuízos funcionais. Entre estas alterações morfológicas, no córtex pré-frontal, centro responsável por funções cognitivas complexas, se observa perda de substância cinzenta e assimetria entre córtices direito e esquerdo. Nos núcleos da base, responsáveis pelo controle motor, também se observa volume diminuído de massa cinzenta, além de perda de simetria. E no cerebelo, responsável, entre outras funções, pelo controle da coordenação motora, constata-se uma redução global do volume (Curatolo et al., 2009; Makris et al., 2009; Sonuga-Barke, 2009; Aarts et al., 2015; Serrano-Troncoso et al., 2015). É bem estabelecido que as regiões indicadas sejam amplamente inervadas por neurônios catecolaminérgicos e serotoninérgicos, sugerindo que disfunções nesses sistemas estejam envolvidas no aparecimento dos sintomas (Curatolo et al., 2009). Além disso, alguns estudos farmacológicos, resumidos abaixo, dão suporte a essa ideia (Van der Kooij & Glennon, 2007).

O sistema dopaminérgico constitui-se de neurônios cujos corpos celulares localizam-se principalmente na substância nigra, na área tegumentar ventral (ATV) e no hipotálamo, e cujos axônios projetam-se para diversas áreas do encéfalo (Björklund & Dunnett, 2007). Para o TDAH, as vias dopaminérgicas meso límbica, meso cortical e nigroestriatal parecem ser importantes, uma vez que estão implicadas em comportamentos impulsivos, em atenção seletiva, memória de trabalho e em padrões de hiperatividade (Genro et al., 2010). Outra linha de evidências que sustentam a hipótese dopaminérgica advém do emprego dos psicoestimulantes no tratamento dos sintomas e dos resultados promissores atingidos com os pacientes.

Ainda, acredita-se que mecanismos serotoninérgicos também contribuam para o desenvolvimento do TDAH. Estudos clínicos com humanos vêm acumulando evidências de que a sinalização serotoninérgica é a principal moduladora do comportamento emocional (incluindo medo e ansiedade) e de processos complexos, como a cognição, o processamento sensorial e a atividade motora. A influência da serotonina sobre a inibição comportamental e comportamentos impulsivos e agressivos é bem estabelecida (Zepf et al., 2008), além disso, ela desempenha funções relacionadas com os sintomas do TDAH, tais como a cognição e o controle motor. Da mesma forma que o sistema dopaminérgico, evidências farmacológicas sustentam que o sistema serotoninérgico está relacionado ao transtorno, uma vez que os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) se mostram benéficos aos pacientes com TDAH (Tandon & Pruett, 2008; Shaw et al., 2013).

Quanto à funcionalidade cerebral em indivíduos adultos com TDAH, os trabalhos de neuroimagem de Philip Shaw et al., 2013, apontam dados importantes. O objetivo era examinar as trajetórias de desenvolvimento corticocerebral na infância, adolescência e os sintomas do TDAH na fase adulta. Deste modo, o grupo focou seu trabalho na diferença de espessura nas estruturas cerebrais corticais, demonstrando que o manto cortical encontrado em adultos com TDAH é mais delgado em regiões importantes para o desenvolvimento cognitivo, do controle e da atenção, principalmente o córtex cingulado e o córtex pré-frontal dorsolateral. Um córtex mais delgado também foi relatado nas regiões corticais posteriores, como o precuneus e cuneus (Shaw et al., 2013; Aarts et al., 2015). O grupo conseguiu demonstrar que as trajetórias de desenvolvimento cortical cerebral da infância até a idade adulta estão associadas com o desfecho adulto de TDAH, através das regiões corticais mediais, onde quanto mais delgadas estas apareceram maiores foram os sintomas de TDAH em adultos (Shaw et al., 2013). Os dados de Shaw et al. (2013), também demonstram que há redução da massa cinzenta em domínios importantes relacionadas a manifestação do transtorno, dados já levantados por outros autores e que, desta forma, contribuem para justificar as bases neurobiológicas do TDAH (Sonuga-Barke, 2009; Aarts et al., 2015; Serrano-Troncoso et al., 2015). Por fim, os padrões de transmissão genética e os achados em estudos neuropsicológicos e de neuroimagem acabam consolidando e validando a forma adulta da doença (Victor et al., 2009; Cortese, 2012).

2.4 Genética do TDAH

2.4.1 Genes associados

Embora estudos com gêmeos mostrem que o TDAH é uma condição altamente hereditária, estudos moleculares sugerem que a arquitetura genética ainda é bastante complexa. Vários escaneamentos do genoma que foram realizados até agora mostram resultados divergentes e, portanto, não conclusivos sobre o assunto (Faraone & Mick, 2010; Cortese, 2012). Por outro lado, a observação de alta recorrência familiar fez do TDAH um alvo atrativo para estudos genéticos (Cardo et al., 2010).

Estudos com famílias mostraram que os parentes de pacientes com esse transtorno têm um risco aumentado de 2-8 vezes para desenvolver o quadro sintomático quando comparados com famílias sem casos de TDAH (Thapar et al., 2007; Mick & Faraone, 2008; Cardo et al., 2010). Estudos de adoção também têm contribuído para o esclarecimento da etiologia, (Cantwell, 1975; Alberts-Corush et al., 1986; Sprich et al., 2000), os quais observaram taxas aproximadamente 3 vezes mais altas de TDAH em pais biológicos do que em pais adotivos de crianças com TDAH (Freitag et al., 2010). Neste mesmo seguimento, os estudos de gêmeos mostram que pares monozigóticos são mais concordantes para o transtorno do que os pares dizigóticos (Faraone & Mick, 2010), indicando valores de herdabilidade para o transtorno, ao redor de 76%, que podem ser considerados altos (Purper-Ouakil et al., 2010; Faraone & Mick, 2010).

Com base na descoberta da grande relevância da genética no TDAH, este se tornou um alvo atrativo para estudos genéticos e várias ferramentas moleculares como estudos de ligação, estudos com genes candidatos e estudos de associação genômica (*GWAS- Genome-Wide Association Study*) têm sido utilizados para descobrir possíveis genes ou variantes genéticas que possam estar envolvidos, relacionados ao mesmo. Até o momento, o modelo de transmissão poligênico estabeleceu-se como o mais plausível, em que muitos genes de pequeno efeito interagiriam uns com os outros e com genes modificadores, conferindo assim susceptibilidade ao transtorno (Franke et al., 2009; Rommelse et al., 2010).

Primeiramente, a partir de genes e regiões sugeridas, a partir de hipóteses biológicas prováveis, foram selecionados genes candidatos. Dentre os processos biológicos envolvidos, cita-se especialmente migração, proliferação e maturação neuronal, apoptose de células do tecido nervoso e regulação da formação da barreira hematoencefálica na angiogênese (Roman et al., 2009). Contudo, foram as anomalias na neurotransmissão um dos primeiros focos de estudo, pois medicamentos efetivos usados para o tratamento do TDAH aumentam as quantidades de dopamina e outros neurotransmissores no cérebro (Ogdie et AL., 2003).

O MPH (metilfenidato), principal tratamento para o transtorno, age na proteína transportadora de dopamina (DAT), e um polimorfismo do tipo VNTR (número variável de repetições em tandem), no gene que codifica essa proteína (*SLC6A3/DAT1*), foi uma das primeiras variantes estudadas, apresentando evidências de associação com o TDAH em vários estudos (Faraone e Mick, 2010). Ainda no sistema dopaminérgico, o gene codificador do receptor de dopamina D4 (*DRD4*) também tem sido relacionado ao TDAH. Faraone et al., 2005, em uma meta-análise, observaram uma associação entre o alelo de 7 repetições do VNTR de 48 pares de bases (pb) no exon III do gene *DRD4* com o TDAH, em estudos familiares e do tipo caso controle.

Os estudos de associação, realizados através de diferentes abordagens, são bem mais numerosos na pesquisa com TDAH, quando comparado a outras metodologias. Por esses estudos, genes codificadores de componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, entre outros sistemas de neurotransmissão, têm sido extensivamente estudados. Os principais resultados positivos obtidos, sumarizados em diversas metanálises, sugerem os genes da proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa (*SNAP-25*), do Receptor D5 de Dopamina (*DRD5*), do Receptor Adrenérgico α -2A (*ADRA2A*), do Receptor Serotoninérgico 1B (*HTR1B*), do Transportador de Serotonina (*5-HTT*), das enzimas Dopamina β -hidroxilase (*DBH*), Catecol-metil-transferase (*COMT*), Monoamino-oxidase (*MAO*) e Triptofano-hidroxilase (*TPH*), além dos genes *DAT1* e *DRD4*, citados anteriormente, embora todos apresentem efeito bastante pequeno (Gizer et al., 2009; Stergiakouli & Thapar, 2010).

Na revisão realizada por Hawi et al. (2015) são descritos os principais genes candidatos para o TDAH nos últimos 20 anos, como o *SLC6A3*, *DRD4*, *DRD5*, *SLC6A4*, *HTR1B*, *SNAP-25*, *LPHN3* (*Latrophilin 3*) e *NOS1* (Óxido nítrico sintase 1), que foram avaliados através de estudos de ligação ou associação. Entretanto, muitos estudos com as

mesmas variantes não encontraram relação com o TDAH (Johansson et al., 2008; Silva et al., 2014; Muller et al., 2010), o que ressalta a importância da realização de mais estudos nesse seguimento para melhor compreender tais achados.

Na tentativa de encontrar regiões de cromossomos que poderiam abrigar genes relacionados ao TDAH, grupos de pesquisadores conduziram varreduras de todo o genoma, do inglês *GWAS*, em trabalhos com famílias e pacientes com TDAH. Esta abordagem examina muitas sequências do DNA em todo o genoma para tentar determinar se alguma região cromossômica é compartilhada com mais frequência do que o esperado entre os membros de uma família com TDAH. Os *GWAS* já identificaram vários potenciais genes de risco e têm revelado algumas sobreposições de resultados, principalmente no locus contendo o gene *cadherin13* (*CDH13*) (Lesch et al., 2008). O gene *CDH13* codifica uma molécula de adesão celular que também é reguladora do crescimento das células neuronais (Stergiakouli e Thapar, 2010). Vários resultados fornecem um efeito comum para genes que codificam células de adesão (como o *CDH13*), reguladores de plasticidade sináptica (ex. alfa catemina 2 -*CTNNA2*) e canais iônicos ou proteínas relacionadas (ex. canais de cálcio dependentes de tensão e a dipeptil-peptidase 6 -*DPP6*). Entretanto, essas pesquisas de variantes genéticas comuns (SNPs - *polimorfismos de nucleotídeos únicos*) através de *GWAS* (Franke, Neale, & Faraone, 2009; Stergiakouli & Thapar, 2010), tanto em famílias ou pacientes com TDAH, têm sido decepcionantes, pois nenhum deles conseguiu passar o limiar estatístico estabelecido (Neale et al., 2010).

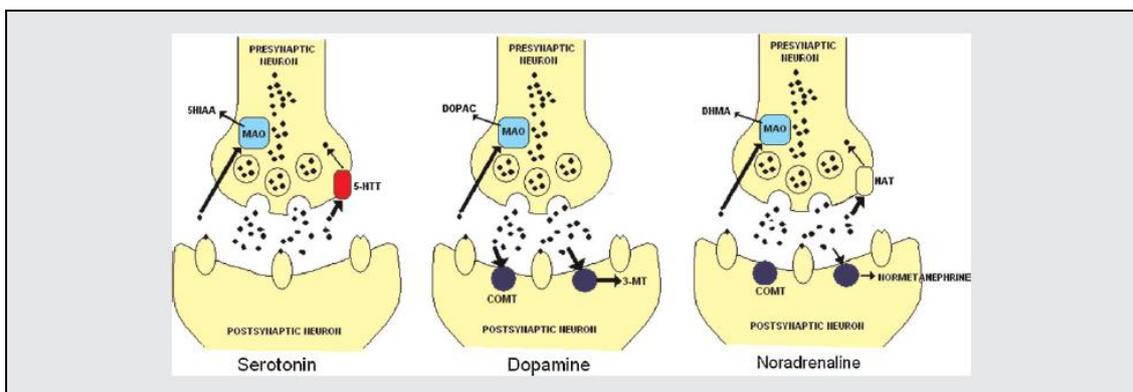
Tem havido também um interesse crescente na contribuição de variantes raras (frequência de <1% na população) para o desenvolvimento do transtorno. Já foi publicado que síndromes com raras microdeleções cromossômicas, como a microdeleção 22q11 (*velocardiofacial* - *VCFS*), que envolve a deleção de muitos genes, pode levar a um aumento do risco para o TDAH e psicose (Thapar et al., 2013). Mesmo mais sutil que as duplicações ou deleções cromossômicas, as CNVs (número de cópias variável) também estão se tornando cada vez mais reconhecidas como uma importante classe na contribuição para a variação genética do TDAH. Embora os primeiros estudos com CNV e TDAH não demonstrarem associação entre o número aumentado destes raros CNVs e a doença, uma disfunção das vias de desenvolvimento neurológico foi observada, indicando que mais estudos com enfoque nestas variantes seria importante para melhor afirmar ou negar a participação destas na etiopatogenia do TDAH (Elia et al., 2010; Lesch et al., 2011; Thapar et al., 2013).

Portanto, os dados indicam que as associações de múltiplas variantes genéticas comuns de pequeno efeito – incluindo genes dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos – e variantes raras em conjunto implicariam na etiologia do TDAH, visto que não há ainda nenhum valor preditivo entre os genes/variantes citados acima e a definitiva manifestação do transtorno (Faraone & Mick, 2010; Dias et al., 2013).

2.4.2 MAOA

A monoamino oxidase A (MAOA) catalisa a desaminação oxidativa de uma série de neurotransmissores, de aminas da dieta e de xenobióticos. É uma enzima localizada na membrana mitocondrial externa envolvida na degradação de várias aminas biogênicas, incluindo os neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina (Figura 1), que estão relacionados ao movimento, emoção e cognição. Tal atuação sugere, portanto, um papel importante na manutenção da homeostase desses neurotransmissores e nas vias de sinalização por eles desencadeadas (Chen, 2004; Barnett et al., 2010).

FIGURA 1 –MAOA e sua funcionalidade sobre neurotransmissores.



Fonte: Adaptado de Barnett et al., 2010.

Estudos moleculares sugerem que o gene *MAOA*, localizado em Xp11.23, com 15 éxons, possui um papel importante em características relacionadas à impulsividade, agressividade e comportamentos aditivos. A doença de Norrie, causada por microdeleções no cromossomo X, está associada com deficit intelectual, hiperatividade motora e distúrbios do sono, os quais são, ao menos em parte, atribuídos à deficiência na atividade de MAOA

(Murphy e cols.,1990; Barnett et al., 2010). Uma mutação identificada no éxon 8 do gene, em homens de uma família alemã, causa completa deficiência da enzima, levando a um fenótipo que inclui comportamentos de agressividade e impulsividade (Brunner, 1993). Achados semelhantes foram encontrados com relação à supressão de atividade da MAOA em homens de uma família holandesa, que resultou num perfil anormal de agressividade, comportamento também observado em camundongos transgênicos que possuíam o gene *MAOA* deletado (Cases, 1995).

O gene possui vários polimorfismos, incluindo um VNTR de 30pb localizado na região promotora (MAOA-uVNTR – MAOA *upstream* VNTR) (Sabol, 1998), foco deste trabalho. Seis variantes do polimorfismo já foram identificadas, contendo 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6 repetições, sendo os alelos de 3 e 4 repetições os mais comuns em diferentes populações/etnias, e os alelos de 2 e 6 repetições os mais raros (Sabol, 1998; Jacob et al., 2005).

Estudos funcionais mostram que o polimorfismo afeta a atividade transcricional do gene, diminuindo ou aumentando sua expressão (Sabol, 1998; Deckert, 1999; Barnett et al., 2010). Muitos trabalhos de funcionalidade concordam que os alelos de 3.5 e 4 repetições transcrevem de 2 a 10 vezes mais eficientemente do que os alelos de 3 ou 5 repetições. Os alelos de 2 e 6 repetições geralmente não são citados ou não levantam informações conclusivas, visto serem bastante raros (Chen, 2004).

Desde que o gene *MAOA* está localizado no cromossomo X, homens, por serem hemizigotos, possuem relações de expressão diferentes das mulheres. Até o momento, os achados demonstram que homens com o alelo de 3 repetições denotam baixa atividade da MAOA e aqueles com alelos de 3.5 ou 4 repetições, alta atividade (Deckert et al., 1999). Para mulheres, as homozigotas 3/3 apresentavam baixa atividade, heterozigotas 3/3.5 ou 3/4 atividade média, e os genótipos compreendendo duas cópias 3.5 ou 4 denotam alta atividade (Barnett et al., 2010).

Em virtude do papel importante que desempenha a nível cerebral, muitos trabalhos já apontaram associação entre a atividade da enzima com diferentes traços comportamentais e transtornos neuropsiquiátricos em humanos, incluindo o TDAH (Chen et al., 2005). Neste seguimento uma série de estudos abordando o polimorfismo MAOA-uVNTR foram realizados, focando a influência do polimorfismo em diferentes transtornos mentais (Jonsson

et al., 2003; Preisig et al., 2005), transtornos de abuso de substâncias (Vanyukov et al., 2004; Contini et al., 2006) e comportamento agressivo e antissocial (Craig, 2005; Barnett et al., 2010).

Um conjunto de publicações iniciado com Caspi et al. (2002) sugere também uma interação entre o polimorfismo e fatores ambientais. No trabalho, o alelo de 3 repetições, em conjunto com ambiente familiar adverso na infância, potencializaria o risco para transtornos de conduta e impulsividade, comportamento antissocial, agressividade e violência manifestados posteriormente na fase adulta (Caspi et al., 2002; Widom e Brzustowicz, 2006; Kim-Cohen et al. 2006). Nagatsu, 2004, também verificou um comportamento antissocial mais acentuado em meninos que sofreram maus-tratos e apresentavam o genótipo correspondente a baixa transcrição da MAOA, no caso ligada ao alelo de 3 repetições. Já as crianças que foram maltratadas, porém apresentavam genótipos que conferiam elevados níveis de expressão da MAOA (alelos de 3.5 e 4 repetições), apresentaram menor propensão ao desenvolvimento de problemas antissociais. Desta forma, os trabalhos de Nagatsu, 2004, e diversos outros, corroboram os achados de Caspi et al em 2002 em que o ambiente adverso mais a presença do genótipo que corresponde a baixa transcrição da enzima confluem para uma potencialização de problemas antissociais (Nagatsu, 2004; Nicotra et al., 2004).

Com relação ao TDAH, o primeiro trabalho investigando o polimorfismo MAOA-uVNTR foi realizado por Manor et al. (2002). O estudo sugeriu o envolvimento do alelo de 4 repetições (alta atividade enzimática) no TDAH, possivelmente mediado pela impulsividade. Resultados semelhantes foram levantados por Domschke e cols., em 2005, porém o alelo citado foi o de 3.5 repetições. Lawson et al. (2003), em um estudo do tipo caso controle também sugeriu o envolvimento do polimorfismo MAOA-uVNTR no TDAH, no entanto, a associação encontrada envolveu o alelo de 3 repetições (baixa atividade enzimática) em um subgrupo de crianças com transtorno de conduta. No trabalho de Das et al. realizado com indianos, em 2006, novamente os resultados significativos foram associados ao alelo de 3 de repetições, aonde indivíduos com TDAH apresentavam uma frequência maior do alelo em comparação com controles pareados etnicamente (Das et al., 2006). Qian et al. em 2009, em confluências aos trabalhos já citados, também observou uma presença significativamente maior do alelo de 3 repetições do polimorfismo MAOA-uVNTR nos meninos com TDAH, principalmente dentro do grupo classificado com o subtipo desatento (Qian et al. em 2009). Enfim, alguns trabalhos, como o de Xu et al., em 2007, não encontraram associação

significativa da relação MAOA-uVNTR e o TDAH, demonstrando que ainda são necessários estudos adicionais (Xu et al., em 2007).

Embora os trabalhos citados acima em geral apoiam uma participação do polimorfismo MAOA-uVNTR no TDAH, não é possível determinar um alelo de risco. Ainda, apesar de algumas publicações terem encontrado associação entre outros polimorfismos no gene *MAOA* e a manifestação do TDAH (Faraone et al., 2014; Gao et al., 2015), demonstrando que o gene contribui de alguma forma para o fenótipo do transtorno, cabe ressaltar que a maioria dos trabalhos incluíam crianças ou adolescente. Então, tornam-se interessantes estudos com adultos para verificar se a manifestação do transtorno segue os mesmos preceitos da infância e adolescência ou se o transtorno surge a partir da fase adulta, como alguns trabalhos vêm questionando (Moffit et al., 2015), e se o polimorfismo em foco também contribua para o transtorno assim como outros polimorfismos já citados para esta enzima.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Caracterização das amostras

3.1.1 Adultos com TDAH

A amostra de adultos com TDAH foi constituída por aproximadamente 562 indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, recrutados no Programa de Transtornos de Deficit de Atenção/Hiperatividade (ProDAH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os indivíduos incluídos no estudo seguiram um processo de três passos para o diagnóstico: entrevista clínica, entrevista estruturada e, quando necessário, revisão do diagnóstico por um comitê clínico. Os pacientes foram diagnosticados seguindo os critérios do DSM-4, através da versão em português da K-SADS-E (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Epidemiologic version*) (Mercadonte et al., 1995), adaptada para adultos. A K-SADS-E é uma entrevista semiestruturada para crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 18 anos, que avalia a presença de transtornos psiquiátricos passados e atuais do DSM-4 (Ambrosini, 2000, APA, 2014). A única adaptação para a sintomatologia apresentada por adultos foi o critério de início dos sintomas, ajustado para uma idade entre 7 e 12 anos (Grevet et al., 2005). Todo o processo foi realizado por psiquiatras com experiência clínica em TDAH e domínio dos instrumentos utilizados na triagem.

Os critérios de inclusão neste estudo enquadram indivíduos maiores de 18 anos, que devem ser capazes de discernir se querem participar do estudo. Todos os indivíduos incluídos

na amostra são eurodescendentes, classificados através de caracteres morfológicos, cor e ancestralidade, diminuindo os riscos de estratificação populacional (Callegari-Jacques et al., 2003), que preenchem o diagnóstico para TDAH no presente e durante a infância. Os critérios de exclusão incluem a presença ou evidência clínica de doença neurológica significativa que possa interferir na cognição como epilepsia, demência, delírio e sequelas de acidentes cerebrais vasculares; histórico presente ou passado de psicose (diagnosticado através do DSM-4 ou K-SADS-E) e quociente de inteligência (QI) estimado ≤ 70 . O protocolo de pesquisa inclui ainda dados demográficos, história médica, problemas escolares e sociais e problemas gestacionais.

As comorbidades psiquiátricas de eixo I foram diagnósticas através da entrevista clínica estruturada do DSM-4, SCID-4 (*Structured Clinical Interview for DSM*) (First et al. 1998). O diagnóstico de transtorno opoissor desafiante (TOD) foi realizado através da K-SADS-E (Mercadante et al. 1995) e os transtornos de conduta e antissocial pelas seções apropriadas do M.I.N.I. (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*) (Sheehan et al. 1998). As dimensões de temperamento e caráter, como procura de novidades, evitação de dano, dependência de gratificação e persistência, foram avaliados pelo – “Inventário de Temperamento e Caráter” - (TCI) de Cloninger (Cloninger et al., 1993).

A gravidade dos sintomas do TDAH e do TOD foi avaliada pela aplicação da versão em português da escala *Swanson, Nolan, and Pelham scale - version IV* (SNAP-IV) (Swanson et al., 2001). A escala SNAP é um instrumento que inclui itens dos critérios diagnósticos do DSM-4 para o TDAH e TOD. É baseada em uma escala de sintomas em cada dimensão do transtorno (desatenção e hiperatividade/impulsividade), onde o paciente gradua cada sintoma de 0 a 3, sendo que 0 corresponde à ausência do sintoma e 3 ao máximo de pontuação em cada sintoma. Os escores SNAP-IV são computados pela soma dos escores em cada item de cada dimensão, divididos pelo número de itens da dimensão correspondente.

Para avaliação do desempenho cognitivo foram utilizados os subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS), versão revisada. O subteste vocabulário (o primeiro a ser aplicado) avalia as condições pré-mórbidas da inteligência, habilidade de aprendizagem, compreensão e inteligência geral (verbal) e o subteste cubos (aplicado em seguida) mede a orientação viso espacial, rapidez de execução, integração perceptiva, capacidade de planejamento e organização (Wechsler, 1981). A avaliação neuropsicológica de todos os pacientes foi realizada por psicólogas treinadas.

3.1.2 População Geral

Para o teste de associação com o TDAH, a amostra de pacientes foi comparada com 638 controles brasileiros, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, pareados quanto à etnia (descendentes de europeus) e recrutados no Banco de Sangue do HCPA. Todos os indivíduos foram investigados quanto à presença de TDAH através da versão em português da *Adult ADHD Self-Rated Scale* (ASRS). Os critérios de exclusão foram os mesmos aplicados aos pacientes com TDAH, com exceção do diagnóstico do transtorno.

3.1.3 Considerações sobre a obtenção das amostras

As amostras aqui descritas de indivíduos adultos com e sem TDAH foram cedidas, para a realização desse projeto, pelo professor Claiton Henrique Dotto Bau – coordenador principal do grupo de pesquisa em genética psiquiátrica de adultos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Todos os indivíduos estudados assinam termos de consentimento livre e esclarecido, aprovados pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA.

3.3 Métodos laboratoriais

A extração de DNA de todos os indivíduos foi realizada, no departamento de genética da UFRGS, pelo método *salting out*, a partir de sangue periférico (Lahiri e Nurnberger, 1991). O polimorfismo MAOA-uVNTR foi amplificado pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), com os *primers* e condições adaptadas de Manor et al. (2002). A genotipagem foi realizada por eletroforese em gel de poliacrilamida 6%, onde foram identificados fragmentos de 291 pares de base (pb), 321 pb, 336 pb, 351 pb e 381pb, correspondentes aos alelos de 2, 3, 3.5, 4 e 5 repetições do polimorfismo.

3.4 Análises estatísticas

As frequências alélicas do polimorfismo serão estimadas por contagem direta. Considerando o fato do gene *MAOA* estar localizado no cromossomo X, todas as análises estatísticas foram realizada separadamente para homens e mulheres.

As análises de significância para comparações envolvendo variáveis categóricas (genótipos X presença de TDAH e outras características) foram realizadas com o teste do qui-quadrado. Para as análises envolvendo variáveis contínuas, foram realizadas análises de variância. O valor de p adotado para definir significância foi 5%.

4 RESULTADOS

A amostra de adultos com TDAH foi composta por 562 indivíduos. A média de idade foi 33,7 anos, sendo 54,4% do sexo masculino. A gravidade média dos sintomas, avaliados pela escala SNAP-IV, foi de 1,87 ($\pm 0,56$) para os sintomas de desatenção, 1,49 ($\pm 0,73$) para os sintomas de hiperatividade/impulsividade e 0,93 ($\pm 0,59$) para os sintomas de TOD. A amostra apresentou um escore de QI médio estimado de 101,87 ($\pm 9,30$).

A amostra controle incluiu 638 indivíduos, sendo 49,2% do sexo masculino. A idade média dos participantes foi de 29,1 anos. Os dados de QI médio estimado, disponíveis até o momento para 95 indivíduos, foram de 106,89 ($\pm 9,92$).

As frequências alélicas do polimorfismo MAOA-uVNTR, em casos e controles do sexo masculino, estão descritas na tabela 2. As frequências, alélicas e genotípicas, nos participantes do sexo feminino estão descritas na tabela 3. Foram identificados cinco alelos diferentes para o polimorfismo, contendo 2, 3, 3.5, 4 e 5 repetições.

TABELA 2: Frequências alélicas do polimorfismo MAOA-uVNTR em indivíduos com TDAH e controles do sexo masculino.

MAOA						
Genótipos/Alelos						
AMOSTRA	2R	3R	3.5R	4R	5R	N
TDAH	1 (0,3%)	100 (32,6%)	3 (0,9%)	193 (63,9%)	9 (2,3%)	306 (49,6%)
Controles	0 (0,0%)	82 (26,1%)	1 (0,3%)	228 (72,6%)	3 (1,0%)	314 (50,4%)
Total	1 (0,2%)	182 (29,3%)	4 (0,6%)	421 (66,9%)	12 (3,0%)	620 (100%)

Abreviações: TDAH, Transtorno de deficit de atenção e hiperatividade. 2R, 3R, 3;5R, 4R e 5R, alelos de 2, 3, 3.5, 4 e 5 repetições, respectivamente.

As frequências alélicas estão expressas como n e (%).

TABELA 3: Frequências genóticas e alélicas do polimorfismo MAOA-uVNTR em indivíduos com TDAH e controles do sexo feminino.

MAOA Genótipos										
AMOSTRA	3R/2R	3R/3R	3R/3.5R	3R/5R	4R/2R	4R/3R	4R/4R	4R/5R	3.5R/4R	N
TDAH	1 (0,5%)	27 (11%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	124 (48%)	93 (36%)	6 (2,2%)	2 (0,8%)	256
Controles	0 (0%)	47 (14,5%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	131 (40,4%)	128 (39,5%)	5 (1,5%)	9 (2,9%)	324
Total	1 (0,1%)	74 (13,0%)	3 (0,5%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	255 (44,3%)	221 (37,7%)	11 (1,9%)	11 (1,9%)	580

MAOA Alelos					
AMOSTRA	2R	3R	3.5R	4R	5R
TDAH	0,003	0,350	0,006	0,623	0,018
Controles	0,001	0,340	0,019	0,620	0,020
Total	0,003	0,354	0,012	0,620	0,011

Abreviações: TDAH, Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. 2R, 3R, 3;5R, 4R e 5R, alelos de 2, 3, 3.5, 4 e 5 repetições, respectivamente.

As frequências genóticas estão expressas como n e (%).

A comparação entre casos e controles, assim como as demais análises realizadas na amostra de pacientes com TDAH, foi realizada agrupando os alelos do polimorfismo conforme a funcionalidade (Sabol et al., 1998). Desta forma, os alelos de 3.5 e 4 repetições foram considerados de alta atividade enzimática, enquanto que o alelo de 3 repetições foi classificado como de baixa atividade enzimática. O alelo raro de 2 repetições, embora observado, não foi incluído na análise estatística porque não há trabalhos anteriores que abordem sua função/ação. Da mesma forma, o alelo de 5 repetições também foi excluído, devido aos achados conflitantes quanto à sua funcionalidade (Deckert et al., 1999, Sabol et al., 1998). Dados apresentados na tabela 4.

TABELA 4: Análise da associação do polimorfismo MAOA-uVNTR nos indivíduos com TDAH e controles em homens e mulheres.

	Homens		Mulheres		
	3.5R/4R	3R	4/*R	3/*R	3/3R
TDAH	196 (66%)	100 (34%)	137 (43%)	133 (42%)	47 (15%)
Controles	229 (74%)	82 (26%)	95 (39%)	125 (51%)	27 (10%)
P	0,057		0,098		

3R, 3.5R, 4R: alelos de 3, 3.5, 4 repetições.

* Incluem o alelo de 4R ou o alelo de 3.5R (raro).

As análises do efeito do polimorfismo MAOA-uVNTR nas características clínicas dos pacientes com TDAH (gravidade dos sintomas, presença de comorbidades e dimensões de temperamento) não evidenciaram nenhuma associação significativa, tanto em homens quanto em mulheres (dados não apresentados). As análises referentes à associação do polimorfismo com o desempenho cognitivo, avaliado através dos escores estimados de QI, estão descritas na tabela 5, em homens e mulheres, respectivamente.

Foi detectada uma associação significativa entre o alelo de baixa atividade enzimática (3 repetições) e escores de QI estimado mais baixos, em homens. Este efeito foi observado para o QI total estimado ($p=0,01$) e o subteste verbal ($p= <0,0001$). Em mulheres, nenhuma diferença significativa foi observada. Não foram incluídas co-variáveis nessas análises, uma

vez que nenhum outro parâmetro esteve associado com $P \leq 0,20$ para ambos, os desfechos (escores de QI) e os genótipos.

TABELA 5: Escores de QI (WAIS-R) em homens e mulheres com TDAH categorizados de acordo com os genótipos para o polimorfismo MAOA-uVNTR.

	Homens			Mulheres			P
	3.5R/4R (N=142)	3R (N=59)		4/*R (N=49)	3/*R (N=61)	3/3R (N=13)	
WAIS-R	Média (±dp)	Média (±dp)	P	Média (±dp)	Média (±dp)	Média (±dp)	P
Verbal	107,4 (11,0)	101,2 (9,8)	<0,0001	106,1 (7,7)	104,3 (10,2)	107,3 (8,5)	0,242
Execução	102,6 (13,4)	99,1 (13,4)	0,094	96,3 (11,7)	93,6 (12,7)	96,8 (12,8)	0,329
Total	105,0 (9,6)	100,0 (9,5)	0,001	101,2 (7,7)	98,9 (9,1)	102,0 (6,7)	0,123

3R, 3.5R, 4R: alelos de 3, 3.5, 4 repetições.

* Incluem o alelo de 4R ou o alelo de 3.5R (raro).

dp: desvio padrão.

5 DISCUSSÃO

A monoamino oxidase A (MAOA) é uma enzima localizada na membrana mitocondrial externa envolvida na degradação de alguns neurotransmissores. É a isoforma predominante no Sistema Nervoso Central (SNC) e criticamente envolvida no metabolismo dos neurotransmissores serotonina e, em menor extensão, norepinefrina, dopamina e noradrenalina (Jaco et al., 2005), todos estes, diretamente relacionados ao movimento, emoção e cognição. Portanto, um papel importante na manutenção da homeostase desses neurotransmissores e nas vias de sinalização por eles desencadeadas é exercida pela MAOA (Chen, 2004; Barnett et al., 2010).

Com base em algumas evidências do envolvimento da MAOA em funções cognitivas, investigamos um possível papel do polimorfismo MAOA-uVNTR na manifestação do TDAH em adultos. Nossos resultados não evidenciaram nenhum efeito direto dessa variante na susceptibilidade ao transtorno, dados já observados por Xu et al. (2007), porém o grupo de estudo eram meninos. Bonvicini et al., 2016, através de uma revisão de várias meta-análises sobre proteínas envolvidas no metabolismo de neurotransmissores e no neurodesenvolvimento do TDAH, entre elas a MAOA, também não conseguiu encontrar dados relevantes. O autor afirma, em conclusão, que não havia estudos genéticos, farmacogenéticos e bioquímicos suficientes sobre o TDAH em adultos para levantamentos mais concisos e que, portanto, mais investigações com este tipo populacional seriam necessárias (Xu et al., 2007; Bonvicini et al., 2016).

Em contra partida, trabalhos como o de Gao et al. (2015) numa avaliação da interação gene-gene com a manifestação do TDAH, conseguiram levantar dados significativos. No

estudo, o grupo sugere que a interação *MAOA* e *SYP*, ambos os genes localizados no cromossomo X, pode estar envolvida nos mecanismos genéticos que cercam o TDAH para o quadro desatento. Isso porque os genótipos de risco foram mais frequentes nos indivíduos com o transtorno. Entretanto, o polimorfismo descrito para a *MAOA* era o rs5905859 e os resultados só foram significativos para as mulheres. Dados como este demonstram o que outros autores já vem discutindo, que embora muitos genes (*SNAP25*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA2A*, *5HTR1B*, *5-HTT*, *COMT*, *MAO*) possam estar associados à manifestação do transtorno, todos apresentem efeito bastante pequeno, provavelmente por se tratar de uma característica multifatorial, e que a análise de interação entre eles seja mais determinante do que o estudo de um gene isoladamente (Stergiakouli & Thapar, 2010; Gao et al., 2015).

O fato de o gene *MAOA* ser ligado ao cromossomo X implica em análises separadas para indivíduos do sexo masculino e feminino, pois os homens, por serem hemizigotos, possuem relações de expressão diferentes das mulheres. Eles podem ser classificados, de acordo com o genótipo, em alta ou baixa atividade enzimática da *MAOA*, para elas, baixa, média ou alta atividade (Deckert et al., 1999; Barnett et al., 2010). Quando então categorizamos a amostra em grupos: homens e mulheres, alelos de alta atividade (3.5, 4 repetições) e baixa atividade (3 repetições), também não encontramos diferenças significativas na relação casos *versus* controles. Entretanto, no presente estudo, poucas mulheres eram homozigóticas para o genótipo 3/3 (n = 27), limitando a obtenção de conclusões mais sólidas sobre o papel desse genótipo na comparação entre grupos. Além disso, há dados conflitantes sobre o status de inativação do gene *MAOA*. Alguns trabalhos afirmam que este gene é inativado em um dos cromossomos X e, outros, que esta região cromossômica não é afetada, tornando, deste modo, a interpretação dos níveis reais da enzima em diferentes classes genotípicas problemática para as mulheres (Craig, 2007).

Estudos como o de Rommelse et al., (2008) contribuem para demonstrar que os mecanismos que conduzem do genótipo ao fenótipo é diferente entre homens e mulheres com TDAH. O grupo avaliou três polimorfismos no gene *MAOA* (rs12843268, rs3027400, and rs1137070) para tentar verificar se haveria diferença entre homens e mulheres e porque os dados para elas são mais escassos. No estudo foi observado que para o mesmo haplótipo (ATT) havia associação a um pior controle motor nos meninos (P = 0,002), mas com melhor memória de trabalho visuo-espacial em meninas (P = 0,01), sugerindo novamente que os mecanismos genéticos e neuropsicológicos subjacentes ao TDAH podem ser diferentes entre

homens e mulheres. Isso ressalta a importância de ter em conta os efeitos do sexo ao estudar o transtorno (Rommelse et al., 2008).

Trabalhos como o de Manor et al., (2002), associam o polimorfismo MAOA-uVNTR no gene *MAOA* e o TDAH, sugerindo um papel deste em conferir risco para transtorno, tanto para homens como para mulheres. Nossos dados não foram significativos, mas os resultados apontam valores de *p* inferiores para os homens em relação às mulheres. Já os achados encontrados por Manor apontam maior significância da relação caso *versus* controle para os indivíduos do sexo feminino ($P = 0,0032$) do que masculino ($P = 0,047$). Estes achados confluem para demonstrar o que já tinha sido levantado por outros autores: que as avaliações em relação ao sexo devem ser melhor avaliadas e que mais trabalhos com indivíduos do sexo feminino são necessários (Manor et al., 2002; Rommelse et al., 2008). Biederman et al., 2008 também apontam diferenças de gênero no TDAH, mas afirmam que ainda pouco se sabe sobre as causas dessas diferenças. No trabalho, quatro genes candidatos ao TDAH (*COMT*, *SLC6A2*, *MAOA*, *SLC6A4*) para os quais existe evidência de efeitos sexualmente dimórficos foram investigados. O grupo discute que estudos neurobiológicos e genéticos anteriores já haviam sugerido que as variantes *COMT* e *SLC6A4* poderiam ter uma maior influência na manifestação do transtorno nos homens e que as variantes *SLC6A2* e *MAOA*, nas mulheres, achados estes corroborados nas análises do grupo. Entretanto, eles demonstram que a diferença de prevalência de TDAH entre homens e mulheres não pode ser atribuída a uma "dose genética", conceito que assume que as mulheres, em comparação aos homens, precisariam de mais alelos de risco para desenvolver TDAH (Rhee et al., 1999; Biederman et al., 2008).

Há forte evidência de que a função do córtex pré-frontal é crucial para o desenvolvimento da inteligência (Gray & Thompson, 2004). Este circuito tem um papel estabelecido nos processos de memória de trabalho essenciais à cognição humana, aonde a dopamina teria um papel crítico na modulação das atividades dessas áreas corticais. (Nieoullon, 2002; Conway, Kane & Engle, 2003; Qian et al., 2010). Mais recentemente, há provas convincentes de que a serotonina também seja importante modulador da função cerebral pré-frontal, e portanto, estaria também relacionada aos processos cognitivos. Considerando o envolvimento da enzima MAOA na degradação da serotonina e da dopamina, é plausível uma associação entre o polimorfismo funcional do gene *MAOA* nos escores de QI,

visto que este parâmetro avalia a capacidade cognitiva dos indivíduos (Cerasa et al., 2008, Qian et al., 2010).

Os resultados presentes no nosso estudo evidenciaram uma associação significativa entre o polimorfismo MAOA-uVNTR e os escores de QI (verbal e total), que foi evidenciado entre os indivíduos do sexo masculino. Em consonância com nossos resultados, Cerasa et al. (2008) demonstraram um papel do polimorfismo MAOA-uVNTR na modulação da rede neural que serve a memória de trabalho. Nos achados, os indivíduos que continham o alelo de alta atividade (3.5R e 4R) apresentaram uma resposta pré-frontal mais intensa às demandas de memória de trabalho em comparação com indivíduos com baixa atividade (3R) de MAOA (Cerasa et al., 2008). Trabalhos como de Qian et al. (2010) também corroboram estes achados. O grupo testou a hipótese da interação do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT), que modula a atividade da enzima, e o gene da monoamino oxidase A (MAOA), que modula a transcrição do gene, em afetar a inteligência em homens. Ambas as proteínas contribuem para a degradação enzimática da dopamina e noradrenalina, e a função cortical pré-frontal, que desempenha um papel importante nas capacidades cognitivas individuais, incluindo a inteligência, é modulada por esses neurotransmissores. Os resultados do grupo apontaram relações significativas da MAOA e escores de QI total, execução e verbal ($P = 0,009, 0,019, 0,038$). Os indivíduos com os alelos de baixa atividade (3R) apresentavam pior desempenho cognitivo em comparação aos indivíduos com os alelos de alta atividade (3.5R e 4R). Dados também observados na nossa amostra, como comentado anteriormente, mas nossos achados foram significativos somente para os escores de QI total ($P = 0,001, < 0,0001$) e verbal. Isso demonstra essa possível relação da enzima na modulação da função cortical pré-frontal, muito relacionada, portanto, a habilidades cognitivas (Qian et al., 2010).

Entretanto, quando Qian et al. (2010) analisaram a interação dos genes MAOA e COMT, o genótipo *valval-3R* previu maiores escores (média $106,7 \pm 1,6$) e o *valval-4R* previu menores escores (média $98,0 \pm 2,3$) para o QI total. Estes resultados sugerem que há interações diferentes quando genes são associados. (Qian et al., 2010). Qian et al. em 2009 já haviam demonstrado dados conflitantes quanto a relação MAOA e presença do TDAH, numa avaliação do QI em crianças. Nesta época, as análises revelaram que as crianças com TDAH com baixa atividade enzimática (3R para meninos, 3R3R para meninas) para o polimorfismo MAOA-uVNTR obtiveram melhores resultados nos escores de QI do que os pacientes com alta atividade enzimática (4R para os meninos, 3R4R / 4R4R para as meninas) ($102,6 \pm$

12,4) versus (100,3 +/- 11,7), $P = 0,078$. Dados intrigantes e que novamente apresentam tanto a interação entre genes, como o próprio papel da *MAOA*, algo a ser mais bem investigado (Qian et al., 2009).

Em relação aos valores de QI na comparação casos *versus* controles, nossos dados não foram significantes. Isso decore do fato do tamanho amostral, pois o número de indivíduos com dados de QI disponíveis no grupo controle era baixo, limitando desta forma nossa observação sobre essa relação. Contudo, publicações como de Crosbie e Schachar, em 2001, afirmam que o transtorno está frequentemente associado a um quociente de inteligência mais baixo, independente do sexo. Frazier et al., 2004, também relataram em sua meta-análise que, em comparação com indivíduos sem TDAH, os indivíduos com TDAH apresentavam uma média de 9 pontos menor na maioria dos testes comerciais de QI (Mackenzie & Wonders, 2016). Dados estes, a serem testados, quando possível, com um maior tamanho amostral.

O presente estudo evidenciou limitações comuns quando se avalia a associação entre um polimorfismo genético na manifestação do fenótipo quando avaliamos doenças multifatoriais, como o TDAH. Cabe ressaltar que estudos com este enfoque demandam grandes tamanhos amostrais, o que provavelmente pode ter prejudicado nossas análises da relação *MAOA* e TDAH. Isso observado tanto para a associação caso *versus* controle como nos dados de QI para as mulheres. Embora esta seja uma das maiores amostras de TDAH em adultos, quando avaliamos a ação de um único gene, o número de indivíduos disponível para análise é determinante. Outro ponto, é que infelizmente os dados de QI da amostra de controle foram levantados para poucos indivíduos, dificultando observações sobre este grupo ou sua relação com o grupo caso. Portanto, os dados presentes ainda merecem um olhar crítico e replicações para confirmar se a associação é específica para a amostra de pacientes com TDAH ou a mesma associação pode ser verificada na população geral. Como o número de trabalhos disponíveis para adultos ainda é escasso, a associação com o QI talvez possa estar presente também em amostras controles (Yu et al., 2005) ou em outros distúrbios psiquiátricos, como o autismo (Cohen et al., 2003). Desta forma investigações adicionais são necessárias para elucidar o possível papel do gene *MAOA* no QI, e se esta é restrita a apenas uma dimensão ou a um âmbito mais amplo de habilidades cognitivas.

Por fim, apesar do QI ser uma variável fortemente hereditária (Devlin, Daniels, & Roeder, 1997), poucos genes já foram associados à sua variação. A identificação desses genes certamente ajudará a esclarecer a neurofisiologia da cognição e a heterogeneidade do TDAH,

demonstrando se a relação é influenciada pela enzima de estudo ou outros fatores. Mas até o momento, os presentes achados favorecem evidências de uma influência do polimorfismo MAOA-uVNTR no QI em homens adultos.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho conseguiu demonstrar uma associação entre o polimorfismo MAOA-uVNTR e escores de QI verbal e QI total estimados, em indivíduos adultos com TDAH, indicando, desta forma, um possível efeito do gene MAOA no desempenho cognitivo de homens com o transtorno. A mesma relação não foi detectada para as mulheres, evidenciando que os efeitos podem ser sexo-específicos. Não foram detectadas associações significativas entre o polimorfismo e a suscetibilidade ao TDAH, tanto na amostra de homens quanto na amostra de mulheres. Esses resultados, no entanto, são preliminares e não foram testados para múltiplos testes.

Os dados levantados neste e em outros trabalhos já realizados na área levarão a informações mais adequadas quanto aos aspectos que cercam o Transtorno de Deficit de Atenção/Hiperatividade em adultos, principalmente em virtude das últimas publicações, que focam o início da manifestação do transtorno na fase adulta. Este conhecimento poderá fornecer mecanismos que possibilitem uma detecção mais precoce e efetiva desta condição, favorecendo uma melhor qualidade de vida aos indivíduos com o transtorno, assim como os que os cercam. Deste modo, estudos adicionais com diferentes populações adultas são necessários para corroborarem os dados apresentados no estudo em questão e levantar novas informações quanto a esta fase do desenvolvimento. Análises mais aprofundadas são necessárias para avaliar o real impacto da variante no TDAH e em desfechos cognitivos.

REFERÊNCIAS

AARTS E, VAN HOLSTEIN M, HOOGMAN M, ONNINK M, KAN C, FRANKE B, BUITELAAR J, COOLS R. Reward modulation of cognitive function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study on the role of striatal dopamine. **Behav Pharmacol.** V. 26, p. 227-240, 2005.

ADLER LA, SPENCER T, FARAONE SV, REIMHERR FW, KELSEY D, MICHELSON D, BIEDERMAN J. Training Raters to Assess Adult ADHD: Reliability of Ratings. **Jour. of Att. Disor.** V. 8, p. 21-126, 2005.

ALBERTS-CORUSH J, FIRESTONE P, GOODMAN JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. **Am J Orthopsychiatry.** V. 56. p. 413–423, 1986.

AMBROSINI PJ. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.** V. 39, p. 49-58, 2000.

APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition.** American Psychiatric Association. Washington, DC, 2004.

APA. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).** Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.

ARNOLD LE, DISILVESTRO RA. Zinc in attentiondeficit/ hyperactivity disorder. **Jour of Child and Adol Psychophar.** V.15, p. 619–627, 2005.

BARKLEY RA, BIEDERMAN J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. **Am Acad Child Adolesc Psychiatry.** V. 36, p. 1204-1210, 1997.

BARKEY RA, MURPHY KR, DUPAUL GI, BUSH T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. **J Int Neuropsychol Soc.** V. 8, p. 655-672, 2002.

BARNETT JH, XU K, HERON J, GOLDMAN D, JONES PB. Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: A population-based study of *COMT*, *MAOA*, and *5HTTLPR*. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 156, p. 158–167, 2010.

BELLINGER DC. Very low lead exposures and children’s neurodevelopment. **Current Opin in Pediat.** V. 20, p. 172–177, 2008a.

BELLINGER DC. Neurological and behavioral consequences of childhood lead exposure. **PLoS Med.** V. 5, p. 115-119, 2008b.

BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. **J Clin Psychiatry.** V. 59, p. 4-16, 1998.

BIEDERMAN J, KWON A, ALEARDI M, CHOUINARD V, MARINO T, COLE H, MICK E, FARAONE S V. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. **Am J Psychiatry.** V. 162, p. 1083-1089, 2005.

BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. **Biol Psychiatry.** V. 57, p. 1215-1220, 2005.

BIEDERMAN, J. Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. **J Clin Psychiatry.** V. 65, p. 3-7, 2004.

BIEDERMAN J, KIM JW, DOYLE AE, MICK E, FAGERNESS J, SMOLLER JW, FARAONE SV. Sexually dimorphic effects of four genes (COMT, SLC6A2, MAOA, SLC6A4) in genetic associations of ADHD: a preliminary study. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 147. p. 1511-8, 2008.

BJÖRKLUND A, DUNNETT SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends Neurosci.** V. 30, p.194-202, 2007.

BONVICINI C, FARAONE SV, SCASSELLATI C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. **Mol Psychiatry.** V. 21. p. 872-84, 2016.

BOUCHARD MF, BELLINGER DC, WRIGHT RO, WEISSKOPF MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. **Pediatrics,** V. 125, p.1270–1277, 2010.

BRIKELL I, KUJA-HALKOLA R, LARSSON H. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 30, p. 110-115, 2015.

BRUNNER HG, NELEN M, BREAKEFIELD XO, ROPERS HH, VAN OOST BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. **Science.** V. 262, p. 578-580, 1993.

BUTTON TM, THAPAR A, MCGUFFIN P. Relationship between antisocial behaviour, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal prenatal smoking. **Br J Psychiatry.** V. 187, p. 155-160, 2005.

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

CALLEGARI-JACQUES SM, GRATTAPAGLIA D, SALZANO FM, SALAMONI SP, CROSSETTI SG, FERREIRA ME, HUTZ MH. Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. **Am J Hum Biol.** V. 15, p. 824-834, 2003.

CANTWELL DP. Genetic studies of hyperactive children: psychiatric illness in biologic and adopting parents. **Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc.** V.63. pag 273-80, 1975.

CARDO, E. NEVOT, A. REDONDO, M. MELERO, A. AZUA, B. BANDA, G. G. D. SERVERA, M.. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿un patrón evolutivo? **Rev Neurol** V. 50. pag S143-S147, 2010.

CARLSON C L, MANN M. S. Cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. **J Clin Child Adolesc Psychol.** V. 31, p. 123-129, 2002.

CASES O, SEIF I, GRIMSBY J, GASPAR P, CHEN K, POURNIN S, MULLER U, AGUET M, BABINET C, SHIH JC, ET AL. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. **Science.** V. 268, p. 1763-1766, 1995.

CASPI A, MCCLAY J, MOFFITT TE, MILL J, MARTIN J, CRAIG IW, TAYLOR A, POULTON R. ROLE of genotype in the cycle of violence in maltreated children. **Science.** V. 297, p. 851-854, 2002.

CERASA A, GIOIA MC, FERA F, PASSAMONTI L, LIGUORI M, LANZA P, et al. Ventro-lateral prefrontal activity during working memory is modulated by MAO A genetic variation. **Brain Res.** V. 27. p. 114-121, 2008.

CHEN K. Organization of MAO A and MAO B promoters and regulation of gene expression. **Neurotoxicology.** V. 25, p. 31-36, 2004.

CLONINGER CR, SVRAKIC DM, PRZYBECK TR. A psychobiological model of temperament and character. **Arch Gen Psychiatry.** V. 50, p. 975-990, 1993.

COHEN IL, LIU X, SCHUTZ C, WHITE BN, JENKINS EC, BROWN WT, et al. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism. **Clinical Gen.** V. 64. p. 190-197, 2003.

CONNOR DF, MELTZER BM. **Pediatric Psychopharmacology: Fast Facts.** WW Norton & Company, Inc. New York, NY, 2006.

CONTINI V, MARQUES FZ, GARCIA CE, HUTZ MH, BAU CH. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. **Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet).** V. 141, p. 305-308, 2006.

CONWAY AR, KANE MJ & ENGLE RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. **Trends in Cog Scie.** V. 7. p. 547-552, 2003.

CORTESE S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. **Eur J Paediatr Neurol.** V. 16, p. 422-433, 2012.

CRAIG IW. The role of monoamine oxidase A, MAOA, in the aetiology of antisocial behaviour: the importance of gene-environment interactions. **Novartis Found Symp.** V. 268, p. 227-237, 2005.

CRAIG IW. The importance of stress and genetic variation in human aggression. **Bioessays.** V. 29. p. 227-236, 2007.

CRYSTAL DS, OSTRANDER R, CHEN RS, AUGUST GJ. Multimethod assessment of psychopathology among DSM-IV subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: self-, parent, and teacher reports. **J Abnorm Child Psychol.** V. 29, p. 189-205, 2001.

CURATOLO, P.; PALOSCIA, C.; D'AGATI, E.; MOAVERO, R.; PASINI, A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. **Euro jour of paed neur.** V. 13, p. 299-304, 2009.

DAS M, BHOWMIK AD, SINHA S, CHATTOPADHYAY A, CHAUDHURI K, SINGH M, MUKHOPADHYAY K. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in indian children. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 141. p.637-42, 2006.

DECKERT J, CATALANO M, SYAGAILO YV, BOSI M, OKLADNOVA O, DI BELLA D, NOTHEN MM, MAFFEI P, FRANKE P, FRITZE J, MAIER W, PROPPING P, BECKMANN H, BELLODI L, LESCH KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. **Hum Mol Genet.** V. 8, p. 621-624, 1999.

DEVLIN B, DANIELS M & ROEDER K. The heritability of IQ. **Nature.** V. 31. p. 468-471, 1997.

DIAS TG, KIELING C, GRAEFF-MARTINS AS, MORIYAMA TS, ROHDE L A, POLANCZYK GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. **Rev Bras Psiquiatr.** V.35, 2013.

ELIA J, GAI X, XIE HM, PERIN JC, GEIGER E, GLESSNER JT, WHITE PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. **Mol Psychiatry.** V.15, p. 637–646, 2010.

EUBIG PA, AGUIAR A, SCHANTZ SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. **Environ Heal Persp.** V. 118. p. 1654–1667, 2010.

FARAONE SV, SERGEANT J, GILLBERG C, BIEDERMAN J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?. **World Psychiatry.** V. 2. p. 104-113, 2003.

FARAONE SV, PERLIS RH, DOYLE AE, SMOLLER JW, GORALNICK JJ, HOLMGREN MA E SKLAR P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry.** V.57. p.1313-1323, 2005.

FARAONE SV, MICK E. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Psychiatr Clin North Am.** V. 33. p. 159–180, 2010.

FARAONE SV, BONVICINI C, SCASSELLATI C. Biomarkers in the diagnosis of ADHD-promising directions. **Curr Psychiatry Rep.** V.16. p. 497-453, 2014.

FERNANDEZ-MAYORALAS DM, FERNANDEZ-JAÉN A, GARCÍA-SEGURA J M, QUINONES-TAPIA D. Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad. **Rev Neurol.** V. 50. p. 125-133, 2010.

FRANKE B, NEALE BM, FARAONE SV. Genome-wide association studies in ADHD. **Hum Genet.** V. 126. p. 13–50, 2009.

FREDRIKSEN M, DAHL AA, MARTINSEN EW, KLUNGSOYR O, FARAONE SV, PELEIKIS DE. Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. **Atten Defic Hyperact Disord.** V. 6. p. 87-99, 2014.

FREITAG, C. M. ROHDE, L. A. LEMPP, T. ROMANOS, M. Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. **Eur Child Adolesc Psychiatry** V. 19. p. 311–323, 2010.

FROEHLICH TE, LANPHEAR BP, AUINGER P, HORNUNG R, EPSTEIN JN, BRAUN J, KAHN RS. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, V. 124. P. 1054-1063, 2009.

GAO Q, LIU L, LI HM, TANG YL, WU ZM, CHEN Y, WANG YF, QIAN QJ. Interactions between MAOA and SYP polymorphisms were associated with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 168. p. 45-53, 2015.

GENRO JP, KIELING C, ROHDE LA, HUTZ MH. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses. **Expert Rev. Neurother.** V. 10. p. 587–601, 2010.

GIZER IR, FICKS C E WALDMAN ID. Candidate gene studies of ADHD: a metaanalytic review. **Hum Genet.** V.126. p.51-90, 2009.

GLOVER, V. Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: An evolutionary perspective. **Jour of Child Psyc and Psyc.** V. 52. p. 356–367, 2011.

GOTTESMAN II, GOULD TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Amer Jour of Psyc.** V. 160. p. 636 –45, 2003.

GRAEFF RL, VAZ CE. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). **Behav Pharmacol.** V. 26. p. 227-240, 2015.

GRAY JR & THOMPSON PM. Neurobiology of intelligence: science and ethics. **Nature Review: Neur.** V. 5. p. 471-82, 2004.

GREVET EH, BAU CH, SALGADO CA, FICHER A, VICTOR MM, GARCIA C, SOUSA NO, NERUNG L, BELMONTE-DE-ABREU P. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. **Arq Neuropsiquiatr.** V. 63. p. 307-310, 2005.

HAAVIK J, HALMOY A, LUNDERVOLD AJ, FASMER OB. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Rev Neurother.** V. 10. p. 1569–1580, 2010.

HAWI Z CUMMINS TD, TONG J, JOHNSON B, LAU R, SAMARRAI W, BELLGROVE MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. **Mol Psychiatry.** V. 20. p. 289-297, 2015.

HERZOG GH, HERZOG-HOINKIS M, SIEFERT H, HOFFMANN, H. **Leben und Werk in Texten und Bildern.** Frankfurt am Main/Leipzig: Insel-Verlag, 1995.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Síntese dos indicadores sociais – uma análise das condições de vida da população brasileira 2010. Rio de Janeiro, 2010.

JACOB CP, MULLER J, SCHMIDT M, HOHENBERGER K, GUTKNECHT L, REIF A, SCHMIDTKE A, MOSSNER R, LESCH KP. Cluster B Personality Disorders are Associated with Allelic Variation of Monoamine Oxidase A Activity. **Neuropsych.** V. 4. p. 1-8, 2005.

JOHANSSON S, HALLELAND H, HALMOY A, JACOBSEN KK, LANDAAS ET, DRAMSDAHL M et. al. Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5- microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. **Am J Med Genet B.** V.147. p.1470-1475, 2008.

JONSSON EG, NORTON N, FORSLUND K, MATTILA-EVENDEN M, RYLANDER G, ASBERG M, OWEN MJ, SEDVALL GC. Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. **Schizophr Res.** V. 61. p. 31-37, 2003.

KESSLER R, ADLER L, BARKLEY R, BIERDERMAN J, CONNERS C, DEMLER O, FARAONE S, ET AL. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. **Am J Psychiatry.** V. 163. p. 716-723, 2006.

KIM-COHEN J, CASPI A, TAYLOR A, WILLIAMS B, NEWCOMBE R, CRAIG IW, MOFFITT TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. **Mol Psychiatry.** V. 11. p. 903-913, 2006.

LANGE KW ET AL. The history of attention deficit hyperactivity disorder. **Atten Defic Hyperact Disord.** V. 2. pag 241–255, 2010.

LANGLEY K, TURIC D, RICE F, HOLMANS P, VAN DEN BREE MB, CRADDOCK N, KENT L, OWEN MJ, O'DONOVAN MC, THAPAR A. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 5. p. 49-53, 2008.

LARSSON H, CHANG Z, D'ONOFRIO BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. **Psychol Med.** V. 44. p. 2223-2229, 2014.

LAWSON DC, TURIC D, LANGLEY K, PAY HM, GOVAN CF, NORTON N, HAMSHERE ML, OWEN MJ, O'DONOVAN MC, THAPAR A. Association analysis of

monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)**. V. 116. p. 84-89, 2003.

LESCH KP, TIMMESFELD N, RENNER TJ, HALPERIN R, ROSER C, NGUYEN TT et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. **J Neural Transm**. V.115. p.1573-1585, 2008.

LESCH KP, SELCH S, RENNER TJ, JACOB C, NGUYEN TT, HAHN T, ULLMANN R. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. **Molec Psych**. V. 16. p. 491–503, 2011.

LINNET KM, DALSGAARD S, OBEL C, WISBORG K, HENRIKSEN TB, RODRIGUEZ A, JARVELIN MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: Review of the current evidence. **Ame Journ of Psysc**. V. 160. p. 1028–1040, 2003.

LOUZÃ NETO MR ET AL **Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Breve História do Conceito in TDAH [transtorno de déficit de atenção/hiperatividade] ao longo da vida**. – Porto Alegre : Artmed, 2010.

LUMAN M, TRIPP G, SCHERES A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. **Neurosci and Biobeh Reviews** V. 34. p. 744–754, 2010.

MACKENZIE GB & WONDERS E. Rethinking Intelligence Quotient Exclusion Criteria Practices in the Study of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Front Psychol**. V. 7. p. 794, 2016.

MAIA CR, STELLA SF, MATTOS P, POLANCZYK GV, POLANCZYK CA, ROHDE LA. The Brazilian policy of withholding treatment for ADHD is probably increasing health and social costs. **Rev Bras Psiquiatr**. V. 37. p. 67-70, 2015.

MAKRIS N, BIEDERMAN J, MONUTEAUX MC, SEIDMAN LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Dev Neurosci**. V. 31. p. 36-49, 2009.

MANOR I, TYANO S, MEL E, EISENBERG J, BACHNER-MELMAN R, KOTLER M, EBSTEIN RP. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). **Mol Psychiatry**. V. 7. p. 626-632, 2002.

MATTOS P. **No mundo da lua: Perguntas e respostas sobre transtorno do déficit de atenção com hiperatividade em crianças, adolescentes e adultos**. São Paulo, SP: Lemos Editorial, 2003.

MATTOS P, PALMINI P, SALGADO C A, SEGENREICH D, GREVET E, OLIVEIRA I R, ROHDE L A, ROMANO M, LOUZÃ M, ABREU P B, LIMA P P. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**. V.28, 2006.

- MCGOUGH JJ, SMALLEY SL, MCCRACKEN JT, YANG M, DEL'HOME M, LYNN DE, LOO S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. **Am J Psychiatry**. V. 62. p. 1621-1627, 2005.
- MERCADANTE MT, ASBARH F, ROSÁRIO MC, ET AL. **K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica**. 1 Ed. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.
- MICK, E. FARAONE, S.V. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Child Adolesc Psychiatric Clin N Am**. Vol 17. pag 261–284, 2008.
- MOFFITT TE, HOUTS R, ASHERSON P, BELSKY DW, CORCORAN DL, HAMMERLE M et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. **Am J Psychiatry**. V. 172, pag 967–977, 2015.
- MULLER DJ, CHIESA A, MANDELLI L, DE LV, DE RD, JAIN U et al. Correlation of a set of gene variants, life events and personality features on adult ADHD severity. **J Psychiatr Res**. V.44. p.598–604, 2010.
- MURPHY DL, SIMS KB, KAROUM F, DE LA CHAPELLE A, NORIO R, SANKILA EM ET AL. Marked amine and amine metabolite changes in Norrie disease patients with a C-chromosomal deletion affecting monoamine oxidase. **J neurochem**. V. 54. p. 242-247, 1990.
- NAGATSU. Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering. **Neurotox**.V. 25, p. 11-20, 2004.
- NEALE BM, MEDLAND SE, RIPKE S, ASHERSON P, FRANKE B, LESCH KP, FARAONE SV, NGUYEN TT, SCHÄFER H, HOLMANS P, DALY M, ET AL. Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. V. 49. p. 884-97, 2010.
- NICOTRA A, PIERUCCI F, PARVEZ H, SENATORI O. Monoamine oxidase expression during development and aging. **Neurotox**. V. 25. p. 155-65, 2004.
- NIEOULLON A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. **Progress in Neurob**. V. 67. p. 53-83, 2002.
- NIGG JT, CASEY BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. **Dev Psychopathol**. V. 17. p. 785-806, 2005.
- NIGG J, NIKOLAS M, BURT SA. (Measured gene-byenvironment interaction in relation to attention-deficit/ hyperactivity disorder. **J Ame Acad of Child and Adole Psych**. V. 49. p. 863–873, 2010.
- NIGG J, NIKOLAS M, KNOWTTNERUS M G, KAVANAGH K, FRIDERICI K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at populationtypical exposure levels. **J Child Psych and Psych**. V. 51. pag 58–65, 2010.

NIGG J, LEWIS K, EDINGER T, FALK M. Metaanalysis of attention deficit hyperactivity disorder or attention deficit hyperactivity disorder symptoms, restriction diet and synthetic food color additives. **J Ame Acad of Child and Adole Psych.** V. 5. p. 86–97, 2012.

OGDIE MN, MACPHIE L, MINASSIAN SL, YANG M, FISHER SE, FRANCK S C, CANTOR RM, MCCRACKEN JT, MCGOUGH JJ, NELSON SF, MONACO AP, SMALLEY SL. A Genomewide Scan for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in an Extended Sample: Suggestive Linkage on 17p11. **Am J Hum Genet.** V.72. p.1268–1279, 2003.

OLIVEIRA T C, DIAS A C G. Repercussões do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) na Experiência Universitária. **Psico Ciênc e Profis.** V. 35. p. 613-629, 2015.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10.** Artes Médicas, Porto Alegre, 351pp, 1993.

PALMER E, FINGER S. An early description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798). **Child Psychol Psych.** V. 6. p. 66–73, 2001.

PFIFFNER LJ, CALZADA E, MC BURNETT K. Interventions to enhance enhancesocial competence. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.** Vol 9. pag 689-709, 2000.

PHELAN T W. **TDA/TDAH- Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.** Trad. Tatiana Kassner. São Paulo, SP: M. Books do Brasil Editora, 2005.

PHEULA GF, ROHDE LA, SCHMITZ M. Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A casecontrol study in schools. **Europ Child and Adoles psych.** V. 20. p. 137–145, 2011.

POLANCZYK G, DE LIMA MS, HORTA BL, BIEDERMAN J, ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. **Am J Psych.** V. 164. pag 942–948, 2007.

PREISIG M, FERRERO F, MALAFOSSE, A. Monoamine oxidase a and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms: are they associated with bipolar disorder? **Am J Pharmacogen.** V. 5. p. 45-52, 2005.

PURPER-OUAKIL, LEPAGNOL-BESTEL, A.M., GROSBELLET, E. GORWOOD, P. SIMONNEAU, M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. **Med Sci.** Vol 26. pag 487-96, 2010.

QIAN QJ, LIU J, WANG YF, YANG L, GUAN LL, FARAONE SV. Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. **Behav Brain Funct.** V. 19. p. 5-8, 2009.

QIAN QJ, WANG YF, YANG L, LI J, GUAN LL, CHEN Y, JI N, LIU L. Association study of intelligence of attention deficit hyperactivity disorder children in China. **Beijing Da Xue Xue Bao.** V. 41. p. 285-90, 2009.

- QIAN QJ, YANG L, WANG YF, ZHANG HB, GUAN LL, CHEN Y, JI N, LIU L, FARAONE SV. Gene-gene interaction between COMT and MAOA potentially predicts the intelligence of attention-deficit hyperactivity disorder boys in China. **Behav Genet.** V. 40. p. 357-65, 2010.
- RAMOS-QUIROGA J A, NASILLO V, ARANA F F, CASAS M. Addressing the lack of studies in attention-deficit/ hyperactivity disorder in Adults Expert Rev. **Neurother. Early.** p. 1–15, 2014.
- RHEE SH, WALDMANN ID, HAY DA, LEVY F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Abnorm Psyc.** V. 108. p. 24-41, 1999.
- ROHDE LA, BIEDERMAN J, BUSNELLO EA, ZIMMERMANN H, SCHMITZ M, MARTINS S, Tramontina S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. **J Am Acad Child Adolesc Psychi.** V. 38. p. 716-722, 1999.
- ROMAN T, ROHDE LA, HUTZ MH. A role for neurotransmission and neurodevelopment in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Genome Med.** V. 19. p. 1(11):107, 2009.
- ROMMELSE NN, ALTINK ME, ARIAS-VÁSQUEZ A, BUSCHGENS CJ, FLIERS E, FARAONE SV, BUITELAAR JK, SERGEANT JA, OOSTERLAAN J, FRANKE B. Differential association between MAOA, ADHD and neuropsychological functioning in boys and girls. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.** V. 147. p. 1524-30, 2008.
- ROMMELSE NN, FRANKE J, GEURTS B, HARTMAN HM, BUITELAAR CA. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. **Eur Child Adolesc Psychiatry.** V. 19. p. 281–295, 2010.
- RUTTER M, BECKETT C, CASTLE J, COLVERT E, KREPPNER J, MEHTA M, SONUGA-BARKE E. Effects of profound early institutional deprivation: An overview of findings from a UK longitudinal study of Romanian adoptees. **Euro Jour Develop Psycho.** V. 4. p. 332–350, 2007.
- SABOL SZ, HU S, HAMER D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. **Hum Genet.** V. 10. p. 273-279, 1998.
- SERRANO-TRONCOSO E, GUIDI M, ALDA-DÍEZ JÁ. Is psychological treatment efficacious for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Review of non-pharmacological treatments in children and adolescents with ADHD. **Actas Esp Psiquiatr.** V. 41. pag 44-51, 2013.
- SHAW P, MALEK M, WATSON B, GREENSTEIN D, DE ROSSI P, SHARP W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry.** V. 74. p. 599-606, 2013.
- SILVA KL, GUIMARÃES-DA-SILVA PO, GREVET EH, VICTOR MM, SALGADO CA, VITOLA ES, MOTA NR, FISCHER AG, CONTINI V, PICON FA, KARAM RG, BELMONTE-DE-ABREU P, ROHDE LA, BAU CH. Cognitive deficits in adults with ADHD go beyond comorbidity effects. **J Atten Disord.** V. 17. p. 483-488, 2013.

SILVA KL, ROVARIS DL, GUIMARÃES-DA-SILVA PO, VICTOR MM, SALGADO CA, VITOLA ES, CONTINI V, BERTUZZI G, PICON FA, KARAM RG, BELMONTE-DE-ABREU P, ROHDE LA, GREVET EH, BAU CH. Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with attention-deficit hyperactivity disorder?. **Bipolar Disord**. V. 16. p. 270-276, 2014.

SIMON V, CZOBOR P, BÁLINT S, MÉSZÁROS A, BITTER I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **Br J Psychiatry**. Vol 194. p. 204-211, 2009.

SOHN H, KIM I, LEE W, PETERSON B V, HONG H, CHAE J H, HONG S, JEONG J. Linear and non-linear EEG analysis of adolescents with attention- deficit/hyperactivity disorder during a cognitive task. Article in press. **Clini Neurophy**, 2010.

SONUGA-BARKE EJ, OADES RD, PSYCHOGIOU L, CHEN W, FRANKE B, BUITELAAR J, BANASCHEWSKI T, EBSTEIN RP, GIL M, ANNEY R, MIRANDA A, ROEYERS H, ROTHENBERGER A, SERGEANT J, STEINHAUSEN HC, THOMPSON M, ASHERSON P, FARAONE SV. Dopamine and serotonin transporter genotypes moderate sensitivity to maternal expressed emotion: the case of conduct and emotional problems in attention deficit/hyperactivity disorder. **J Child Psychol Psychiatry**. V. 50. p. 1052-1063, 2009.

SOUZA I, PINHEIRO M A S. **Co-morbidades**. In L. A. Rohde et al., **Princípios e práticas em TDAH** (pp. 85-106). Porto Alegre: Artmed, 2003.

SPAHS S, VANASSE M, BELANGER SA, GHADIRIAN P, GRENIER E, LEVY E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Prostagla Leukotr and Essen Fatty Acids**. V. 79. p. 47-53, 2008.

SPENCER TJ, BIEDERMAN J, MICK E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. **Ambul Pediatr**, 2007.

SPENCER T J. Neurobiology and Genetics of ADHD in Adults. **CNS Spectr**. V. 13. p. 5-7, 2008.

SPRICH S, BIEDERMAN J, CRAWFORD MH, MUNDY E, FARAONE. Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. **SV.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. V. 39. p. 1432-7, 2000.

STERGIAKOULI E, THAPAR A. Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Neuropsychiatr Dis Treat**. V. 7. p. 551-560, 2010.

STILL G. F. Some Abnormal Psychological Conditions in Children. **The Lancet**. V.159. p. 1008-1013, 1902.

TANDON M, PRUETT JR J. An overview of the use of antidepressants in children and adolescents. **Mo Med**. V. 105. p. 79-84, 2008.

- TANSEY. The life and works of Sir Alexander Crichton, F.R.S. (1763-1856): a Scottish physician to the Imperial Russian Court. **Tansey EM Notes Rec R Soc Lond.** V. 38. p. 241-59, 1984.
- TAYLOR E, SONUGA-BARKE EJ. **Disorders of attention and activity.** In M. Rutter, D.V. Bishop, D. Pine, S. Scott, J. Stevenson, E. Taylor, & A. Thapar (Eds.), Rutter's textbook of child psychiatry (5th edn, pp. 521–542). Oxford, UK: Blackwell, 2008.
- THAPAR, A. LANGLEY, K. OWEN, M.J. O'DONOVAN, M.C. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. **Psychol Med.** V.17. pag 1-12, 2007.
- THAPAR A, COOPER M, EYRE O, LANGLEY K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD?. **J Child Psychol Psychiatry.** V. 54. p. 3–16, 2013.
- TRIPP G, Wickens J R. Neurobiology of ADHD. **Neuropharm.** V. 57. p. 579–589, 2009.
- ULLOA RE, NARVÁEZ MR, ARROYO E, DEL BOSQUE J, DE LA PEÑA F. Validity of the Child Psychiatric Hospital Teacher Questionnaire for the assessment of ADHD. Teacher's version. **Actas Esp Psiquiatr.** V. 37. p. 153-157, 2009.
- VAN DER KOOIJ MA, GLENNON JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. **Neurosci Biobehav Rev.** V. 31. p. 597-618, 2007.
- VANYUKOV MM, MAHER BS, DEVLIN B, TARTER RE, KIRILLOVA GP, YU LM, FERRELL RE. Haplotypes of the monoamine oxidase genes and the risk for substance use disorders. **Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet).** V. 125. p. 120-125, 2004.
- VICTOR MM, GREVET EH, SALGADO CA, SILVA KL, SOUSA NO, KARAM RG, VITOLA ES, PICON FA, ZENI GD, CONTINI V, ROHDE LA, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. **J Clin Psychophar.** V. 29. p. 614-616, 2009.
- VICTOR MM, ROVARIS DL, SALGADO CA, SILVA KL, KARAM RG, VITOLA ES, PICON FA, CONTINI V, GUIMARÃES-DA-SILVA PO, BLAYA-ROCHA P, BELMONTE-DE-ABREU PS, ROHDE LA, GREVET EH, BAU CH. Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study. **J Clin Psychophar.** V. 34. p. 212-217, 2014.
- VIDAL-ESTRADA R, BOSCH-MUNSO R, NOGUEIRA-MORAIS M, CASAS-BRUGUE M, RAMOS-QUIROGA JA. Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review. **Actas Esp Psiquiatr.** V. 40. p. 147-154, 2012.
- VITOLA ES, SALGADO CA, SILVA KL, KARAM RG, VICTOR MM, MOTA NR, CONTINI V, PICON FA, GUIMARÃES-DA-SILVA PO, GIORDANI RS, ROHDE LA, BELMONTE-DE-ABREU P, BAU CH, GREVET EH. The role of a lifetime history of oppositional defiant and conduct disorders in adults with ADHD: implications for clinical practice. **CNS Spectr.** V. 17. p. 94-99, 2012.

WALSHAW R, ALLOY L B, SABB FW. Executive Function in Pediatric Bipolar Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: In Search of Distinct Phenotypic Profiles. **Neuropsychol Rev.** V. 20. p. 103–120, 2010.

WECHSLER D. **WAIS-R – Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised.** Cleveland, OH: Psychological Corporation, 1981.

WEISS G, HECHTMAN L, MILROY T, PERLMAN T. Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. **J Am Acad Child Psychiatry.** V. 24. p. 211-220, 1985.

WIDOM CS, BRZUSTOWICZ LM. MAOA and the "Cycle of Violence:" Childhood Abuse and Neglect, MAOA Genotype, and Risk for Violent and Antisocial Behavior. **Biol Psychiatry.** V. 60. p. 684-689, 2006.

WILLCUTT EG, NIGG JT, PENNINGTON BF, SOLANTO MV, ROHDE LA, TANNOCK R, LOO SK, CARLSON CL, MCBURNETT K, LAHEY BB. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. **J Abnorm Psychol.** V. 121. p. 991-1010, 2012.

XU X, BROOKES K, CHEN CK, HUANG YS, WU YY, ASHERSON P. Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. **BMC Psychiatry.** V. 28. p. 7-10, 2007.

YU YW, TSAI SJ, HONG CJ, CHEN MC, YANG CW & CHEN TJ. Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and cognitive function in healthy females. **Neuropsychy.** V. 52. p.77-82, 2005.

ZAYATS T, ATHANASIU L, SONDERBY I, DJUROVIC S, WESTLYE LT, TAMNES CK, FLADBY T, AASE H, ZEINER P, REICHBORN-KJENNERUD T, KNAPPSKOG PM, KNUDSEN GP, ANDREASSEN OA, JOHANSSON S, HAAVIK J. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. **Plos One.** V. 13. p. 10-14, 2015.

ZEPF FD, HOLTMANN M, STADLER C, DEMISCH L, SCHMITT M, WÖCKEL L, POUSTKA F. Diminished Serotonergic Functioning in Hostile Children with ADHD: Tryptophan Depletion Increases Behavioural Inhibition. **Pharmacopsy.** V. 41. p. 60-65, 2008.

ZOBE A, MAIER W. Endophenotype - a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. **Nervenarzt.** V. 75. p. 205–214, 2004.

