

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ADRIANE MARTINS FERNANDES

INFLUÊNCIA GENÉTICA NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA REVISÃO DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
NOS ÚLTIMOS 10 ANOS.

CURITIBA

2019

ADRIANE MARTINS FERNANDES

INFLUÊNCIA GENÉTICA NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA REVISÃO DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
NOS ÚLTIMOS 10 ANOS.

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas, Setor de Ciências biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lupe Furtado Alle

CURITIBA

2019

TERMO DE APROVAÇÃO

ADRIANE MARTINS FERNANDES

INFLUÊNCIA GENÉTICA NO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA REVISÃO DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS
NOS ÚLTIMOS 10 ANOS.

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Ciências Biológicas,
Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharelem Ciências Biológicas.

Prof^a. Dr^a. Lupe Furtado Alle

Orientador(a) – Departamento de Genética, UFPR

Prof^a. Dr^a. Luciane Viater Tureck

Departamento de Genética, UFPR

Msc.Dandie Antunes Bozza

Departamento de Genética, UFPR

Cidade, 18 de novembro de 2019.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, em primeiro lugar, a Deus, pela força e coragem durante toda esta caminhada.

À minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim. Agradeço à minha Mãe, que sempre foi minha maior fonte de inspiração e força, seu cuidado e dedicação que me deram em alguns momentos, a esperança para seguir. Sou grata ao meu Pai e ao meu irmão, por acreditarem e apoiarem meu sonho.

As minhas amigas Luana, Juliana e Fernanda, pelas alegrias, risadas, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção, melhora tudo o que tenho produzido na vida. Agradeço também aos meus amigos Sandy, Paola e William pela parceria nas disciplinas do bacharelado.

Sou grata a todos os professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, especialmente à professora Lupe Alle, responsável pela orientação do meu projeto, por sempre estar presente para indicar a direção correta que o trabalho deveria tomar.

Agradeço à Universidade Federal do Paraná por me proporcionar um ambiente criativo e amigável para os estudos. Sou grata a cada membro do corpo docente, à direção e a administração dessa instituição de ensino.

Agradeço aos membros da banca por aceitarem o meu convite e contribuírem para meu aperfeiçoamento.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos principais transtornos do desenvolvimento infantil e costuma ser mais observado no período escolar, pois seus sintomas influenciam no comportamento, como inquietação e dificuldade de concentração. Como se trata de um transtorno de caráter complexo, vários genes, bem como fatores ambientais, contribuem na sua expressão. A presente revisão procurou selecionar artigos, conforme critérios de inclusão/exclusão, para observar quais genes estão sendo estudados e relacionados com TDAH. Com as palavras-chave selecionadas foram encontrados 1119 artigos relacionando genes e TDAH, porém, após a filtragem utilizando os critérios propostos nesta revisão foram lidos na íntegra 39 artigos. Os genes mais frequentemente encontrados são relacionados ao sistema dopaminérgico (31% dos estudos), possivelmente pelo fato de que muitos dos medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH agem nesses transportadores. Os genes do sistema gabaérgico correspondem a 8% dos estudos, genes que podem ser utilizados como biomarcadores do TDAH representam 5% dos estudos, um estudo (2%) referente a uma deleção no cromossomo 15 sendo relacionado ao transtorno e por fim 54% dos estudos relacionaram genes diferentes ou uma relação de alguns genes. A maioria dos artigos comenta do número amostral pequeno, um desafio para próximos estudos que procuram relacionar genes a esse transtorno. No TDAH, por se tratar de um transtorno de caráter multifatorial, a detecção de genes associados se torna uma dificuldade, por apresentar um fenótipo complexo com muitos sintomas não é possível relacionar somente um gene.

Palavras-chave: Genética do TDAH, TDAH, sistema dopaminérgico, genes, revisão.

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the main disorders of child development. It is usually observed most during the school period, as its symptoms affect behavior, such as consultation and difficulty concentrating. As it deals with a complex character disorder, several genes, as well as environmental factors, contribute to its expression. The present review sought to select articles, according to inclusion / exclusion criteria, to identify which genes are being studied and related to ADHD. By using the selected keywords 1119 articles were found, investigating genes and ADHD, however, after the use of inclusion criteria, only 39 articles were fully analyzed. The most frequently studied genes are from the dopaminergic system (31% of studies), probably because of the drugs used to treat ADHD which act on dopaminergic transporters. Gabaergic system genes correspond to 8% of studies, genes that can be used as ADHD biomarkers represent 5% of studies, one study (2%) refers to a deletion on chromosome 15 being related to the disorder and finally, 54% of the studies related different genes or a relation of some genes. Most articles comment on the small sample size, which is a challenge for future association studies with this disorder. In ADHD, because it is a multifactorial disorder, it is difficult to detect genes associated. Because it is a complex disease with many symptoms, it is not possible to associate only one gene.

Keywords: ADHD genetics, ADHD, dopaminergic system, genes, review.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CID-10	- Código Internacional de Doenças
<i>DAT1</i>	- Gene transportador de dopamina 1
DNA	- Ácido Desoxirribonucléico
<i>DRD2</i>	- Receptor de dopamina 2
<i>DRD4</i>	- Receptor de dopamina 4
DSM-IV	- Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
GABA	- Ácido γ - aminobutírico
GWAS	- Estudo de associação genômica ampla
RNA	- Ácido ribonucléico
SNPs	- Polimorfismo de nucleotídeo único
TDAH	- Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVA	4
3 OBJETIVOS	5
3.1 OBJETIVO GERAL	5
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
4 MATERIAL E MÉTODOS	5
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
5.1 GENES DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO	10
5.1.1 Gene transportador de dopamina (<i>DAT</i>)	10
5.1.2 Receptor de dopamina 2 (<i>DRD2</i>)	12
5.1.3 Receptor de dopamina4 (<i>DRD4</i>)	13
5.2 GABA (ÁCIDO Γ - AMINO BUTÍRICO).....	14
5.3 OUTROS GENES	15
5.4 GENES QUE PODEM SER UTILIZADOS COMO BIOMARCADORES TDAH ...	16
5.5 TRABALHOS QUE UTILIZARAM ANIMAIS COMO OBJETO DE ESTUDO.....	17
5.6 DELEÇÃO NO CROMOSSOMO 15.....	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	19
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

O comportamento humano é uma área que envolve uma série de fatores. Desde o nascimento, o indivíduo é influenciado pelo ambiente em que está inserido, as pessoas com quem convive, a cultura à qual está exposto. Mas em que parcela nossos genes podem ter influência na construção do comportamento de cada um?

Durante muito tempo o comportamento era atribuído apenas ao ambiente, à cultura, às experiências individuais, porém, atualmente, existem evidências de que nossos genes influenciam em nosso comportamento. Esses genes relacionam-se indiretamente no comportamento uma vez que provêm mecanismos para a experiência, construindo os dispositivos cognitivos plásticos que nos capacitam a obter informações do ambiente (VARELLA *et al.*, 2017).

Um traço típico de comportamento humano está associado a muitas variantes genéticas, cada uma representando uma porcentagem muito pequena da variabilidade comportamental (Chabris, *et al.*, 2015).

As pesquisas sobre componentes genéticos do comportamento se intensificaram por volta de 1950 (KLUG *et al.* 2010), com a utilização de gêmeos para calcular essa estimativa. Estudos com gêmeos indicam que as variações individuais na aprendizagem têm etiologia multifatorial, ou seja, resultam da ação conjunta de fatores genéticos e ambientais (BAU; SILVA, 2016). Os estudos com gêmeos são um dos principais métodos para testar se fatores genéticos realmente influenciam em determinadas características. Estudos com gêmeos idênticos, chamados monozigóticos (MZ), que provêm do mesmo óvulo fecundado e possuem o mesmo genoma, tornando-os mais próximos geneticamente do que seus parentes em primeiro grau. Existem também estudos com gêmeos dizigóticos (DZ) que resultam de um óvulo fecundado separadamente, que auxiliam a entender como o ambiente atua no comportamento. Esses estudos procuram avaliar o quanto há de influência genética ou ambiental em uma determinada característica, pois, se realmente um traço de comportamento tem influência genética, os gêmeos MZ serão mais parecidos do que nos gêmeos DZ.

O método de análise de ligação gênica em pares de irmãos tornou-se o mais amplamente utilizado no estudo de traços complexos, como o comportamento (PLOMIN *et al.*, 2011). Nesse método de pares de irmãos, podem ser realizados com o modelo de adoção, principalmente quando são gêmeos, em que é possível

analisar a influência do ambiente, pois esses irmãos são idênticos geneticamente quando monozigóticos, mas não são criados no mesmo ambiente. Esses traços complexos se enquadram na teoria da genética quantitativa para avaliar a herdabilidade de características de personalidade em seres humanos (SNUSTAD; SIMMONS, 2013).

A herdabilidade é a relação entre variância genotípica e a variância fenotípica e analisa como as diferenças de cada indivíduo têm uma contribuição genética. Segundo PLOMIN *et al.* (2011), a herdabilidade é uma estatística que descreve a contribuição das diferenças genéticas para diferentes indivíduos de uma população em um momento particular.

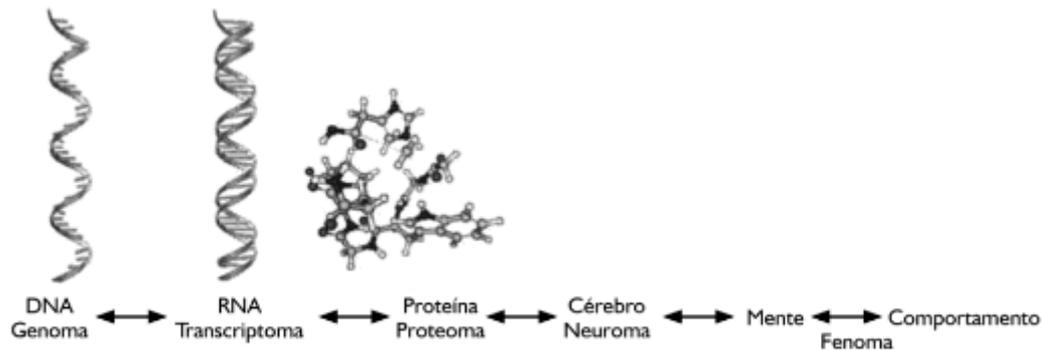
Muitos estudos na área da genética são realizados através de estudos de associação genômica ampla (GWAS- *genome-wide association studies*) que identificam variantes genéticas no genoma todo em vários indivíduos a procura de coincidências no genoma entre a variante genética e a característica estudada. Estes estudos incluem a genotipagem de milhares de marcadores, usualmente em grandes amostras de casos-controle (PLOMIN *et al.*, 2011). Os marcadores usados são polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) já conhecidos. Os estudos que utilizam GWAS não possuem hipóteses a priori e examinam milhões de SNPs que cobrem todo o genoma para identificar variantes causais ou que estão em desequilíbrio de ligação com a variante associada ao fenótipo (BRUXEL, 2016).

Traços relacionados a comportamentos são influenciados por muitos genes com efeitos pequenos. Deste modo, os GWAS se tornam uma ferramenta importante, pois exploram a base genética procurando uma associação entre um determinado traço de comportamento e um marcador no DNA. Essa procura é realizada no genoma inteiro, o que possibilita relacionar genes específicos a traços de personalidade presentes em transtornos de comportamento.

As interações entre gene, cérebro e os mecanismos que afetam o comportamento é denominado genômica funcional (PLOMIN *et al.* 2011), que define o funcionamento da relação do genoma, cérebro e comportamento. Essa relação acontece em níveis e o ponto de partida é o genoma que representa o conjunto haplóide do cromossomo (FIGURA 1). O conjunto completo de RNA transcrito inclui todos os genes do genoma e é chamado transcriptoma. Em seguida, as proteínas codificadas por esse genoma são denominadas proteoma. Por fim, a análise no

cérebro é denominada neuroma e a relação mente e comportamento é chamado de fenoma.

FIGURA 1 - Genômica funcional



FONTE: PLOMIN *et al.*p.271 (2011).

Entre os comportamentos humanos o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos principais transtornos do desenvolvimento infantil, caracterizado pela dificuldade na modulação da atenção e controle dos impulsos (MUSZKAT; MIRANDA; RIZZUTTI, 2017). É considerada uma condição crônica, geralmente caracterizada por desatenção persistente, tendência à distração, impulsividade, pouca tolerância à frustração e por uma intensa atividade em momentos errados (PAPALIA; FELDMAN, 2013).

A formulação de um manual que desenvolveu uma taxonomia sistemática objetiva e confiável para os transtornos mentais foi essencial para o estudo e desenvolvimento de tratamento dessas condições (KAY; TASMAN, 2002). Para isso atualmente existem sistemas classificatórios modernos utilizados o CID-10 - Código Internacional de Doenças (transtornos hiper-cinéticos) e (DSM) – IV e V Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais.

De acordo com DSM-V, o TDAH tem três tipos de classificações em seu diagnóstico: a primeira é a combinada, em que se encontram critérios tanto de desatenção quanto de hiperatividade-impulsividade; a segunda é predominantemente caracterizada por desatenção e a terceira predominantemente por hiperatividade – impulsiva (APA, 2013).

Apesar dos variados fatores que influenciam o desenvolvimento do TDAH, cada vez mais se constata que a etiologia do transtorno é neuro-genético-ambiental

(COUTO; MELO-JUNIOR; GOMES, 2010), isto é, as causas do TDAH envolvem mais origens além da genética, também podem ser influenciados por fatores ambientais e neurológicos. O TDAH é uma condição multifatorial, atribuível à influência genética e ambiental, onde o fenótipo pode resultar da sobreposição de fatores de risco (DURÁN-GONZÁLEZ et al.2018). Como o TDAH é uma doença complexa, é possível que cada polimorfismo tenha uma contribuição relativamente pequena para o risco geral (FONSECA *et al.*,2015). Acredita-se que cerca de 3 e 6% da população mundial sofre com TDAH (DOMINGUES, 2014)

Estudos em gêmeos indicam a existência de componente genético no que diz respeito ao TDAH, sendo a concordância de 65% em gêmeos idênticos e de 40% em gêmeos fraternos (MUSZKAT; MIRANDA; RIZZUTTI, 2017). Diferentes genes vêm sendo investigados e o principal alvo destas pesquisas são genes que codificam componentes dos sistemas dopaminérgicos, noradrenérgico e serotoninérgico (ROMAN *et al.*, 2002). O interesse centralizou-se nos genes envolvidos na via da dopamina, pela melhora das crianças com TDAH quando recebem psicoestimulantes (PLOMIN *et al.* 2011).

O TDAH ainda não possui sua etiologia totalmente elucidada, porém estudos estão indicando que se trata de um transtorno de origem neurobiológica, devido a uma disfunção da neurotransmissão dopaminérgica em algumas áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal e região límbica, que resultam nos sintomas de esquecimento, distraibilidade, impulsividade e desorganização. Também se trata de uma doença de causas genéticas já que os genes implicados no TDAH codificam transportadores da dopamina e noradrenalina e receptores dopaminérgicos (D4 e D5). É um transtorno que também pode sofrer influência de fatores ambientais. (ANVISA, 2012).

Considerando o exposto, o presente estudo propõe avaliar a literatura científica através da pesquisa bibliográfica buscando artigos que apresentem ligação entre genética e TDAH.

2 JUSTIFICATIVA

O TDAH é um transtorno complexo, em que muitos genes agem na sua etiologia. Para um diagnóstico e tratamento corretos é necessário conhecer o mecanismo de ação dos genes envolvidos, então é necessário um estudo que reúna os genes candidatos encontrados até o momento.

Esse transtorno tem sua maior incidência na infância e seus sintomas prejudicam no aprendizado de criança em período escolar. A forma de tratamento é

através de medicação e terapia comportamental. É importante conhecer os genes que estão envolvidos no TDAH para possibilitar um método de diagnóstico mais preciso, pois ainda não se tem conhecimento dos efeitos a longo prazo dos medicamentos utilizados para controle do transtorno.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Elaborar uma revisão sistemática sobre a influência genética no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento das pesquisas científicas publicadas que relacionem genética ao TDAH,
- Pesquisar quais os genes candidatos no TDAH.
- Discutir se existe perspectiva para melhorar os diagnósticos do transtorno, através da identificação de genes envolvidos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi do tipo exploratório, desenvolvido através de uma pesquisa bibliográfica em artigos científicos recentes, para descrever estudos envolvendo a genética do comportamento e sua influência no processo de aprendizagem.

Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados da *Scielo*, *Science Direct* e *PubMed*, utilizando como termo de procura as palavras-chave “genética do TDAH”, “gene do TDAH” e “*gene attention deficit hyperactivity*”.

A revisão sistemática segue um protocolo para inclusão/exclusão de artigos para responder à pergunta principal da pesquisa (FIGURA 2).

FIGURA 2- Fluxograma da revisão sistemática



FONTE: A autora (2019).

O estudo reuniu artigos, segundo os critérios de inclusão:

- Artigos completos;
- Data de publicação entre 2009 e 2019;
- Idioma da publicação – inglês português e espanhol.

Critérios de exclusão:

- Livros, dissertações ou teses;
- Artigos que tenham como objetivo somente aspectos farmacológicos e fisiológicos;
- Artigos duplicados;
- Artigos que não utilizaram o DSM-IV ou V como critério de seleção de participantes;
- Estudos anteriores a 2009.

Durante a seleção dos estudos, segue-se uma sequência de etapas, e em todas as etapas foram estipulados os critérios de inclusão e exclusão.

- Etapa 1: seleção por nome;
- Etapa 2: resumo do artigo;
- Etapa 3: seleção após leitura completa dos textos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foram obtidos os resultados utilizando o critério de análise verificando os títulos e o resumo dos artigos.

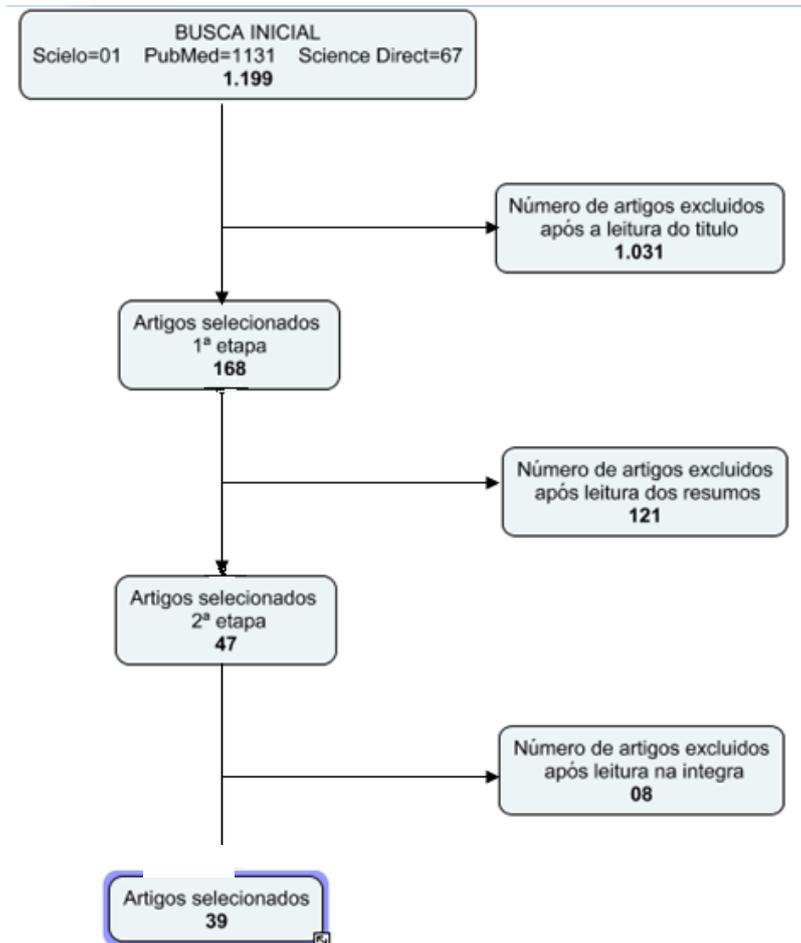
Na base de dados *PubMed* foram identificados 1131 artigos relacionados ao termo “*gene attention déficit hyperactivity*”. Os termos “genética do TDAH” e “gene do TDAH” quando pesquisados resultaram apenas em um artigo.

Na base de dados *Scielo* somente um resultado foi encontrado entre os três termos, no caso “*gene attentiondeficithyperactivity*”.

Para a base de dados *Science Direct* para o termo “gene attention déficit hyperactivity disorder” obteve-se 1 resultado. Com o termo “genética do TDAH” foram encontrados 66 resultados, porém, só um artigo realmente foi compatível com os critérios de inclusão. Já com o termo “gene do TDAH”, foram encontrados 68 resultados e, novamente, apenas um artigo estava de acordo com os critérios de inclusão.

Por fim, o total de artigos selecionados para leitura completa foi de 39. Na FIGURA 3 é apresentado um fluxograma representando esses passos de seleção de artigos.

FIGURA 3 - Fluxograma de seleção dos artigos



FONTE: A autora (2019).

Após análise de todas as etapas descritas anteriormente, os artigos selecionados se encontram na TABELA 1.

Tabela 1- Relação de artigos selecionados

(continua)

Gene	Referência	Amostra em humano	Amostra em animal	N da amostra	Associação positiva*	Associação negativa*	Ano
DAT 1	(PINEAU <i>et al.</i> , 2019)	X	-	61	X	-	2019
DAT 1	(WIGUNA <i>et al.</i> , 2017)	X	-	95	X	-	2017
DAT1	(ADRIANI <i>et al.</i> , 2018)	X	-	30	X	-	2017
DAT 1/DRD 4	(BIDWELL <i>et al.</i> , 2011)	X	-	202	X	-	2011
DAT 1/DRD 4	(HASLER <i>et al.</i> , 2015)	X	-	551	X	-	2015
DAT 1/DRD 4	(HONG <i>et al.</i> , 2018)	X	-	472	X	-	2018
DAT 1/DRD 4	(STANLEY <i>et al.</i> , 2017)	X	-	88	X	-	2017
DRD 2	(FRAPORTI <i>et al.</i> , 2019)	X	-	1239	X	-	2019
DRD 4	(TABATABAEI <i>et al.</i> , 2017)	X	-	260	X	-	2017
DRD 4	(NIKOLAS; MOMANY, 2017)	X	-	114	X	-	2017
DRD4	(MOHAMED <i>et al.</i> , 2016)	X	-	50	X	-	2016
DRD 4	(PALANIYAPPAN <i>et al.</i> , 2019)	X	-	49	X	-	2019
SLAC6A1	(YUAN <i>et al.</i> , 2017)	X	-	713	X	-	2018
GABA3	(KWON; KIM; LIM, 2017)	X	-	339	X	-	2017
36 genes do GABA	(NAAIJEN <i>et al.</i> , 2017)	X	-	931	X	-	2017
ITGA1	(LIU <i>et al.</i> , 2017)	X	-	1983	X	-	2017
LPHN3	(WANG <i>et al.</i> , 2019a)	X	-	55	Biomarcador	-	2019
miRNAs	(ZADEHBAGHERI <i>et al.</i> , 2019)	X	-	120/8	Biomarcador	-	2018
STX1A	(WANG <i>et al.</i> , 2019b)	X	-	754	X	-	2019
LPHN3	(HUANG <i>et al.</i> , 2019)	X	-	1058	X	-	2018
PIK	(GU <i>et al.</i> , 2018)	X	-	782	X	-	2018
DIRAS2	(GRÜNEWALD <i>et al.</i> , 2016)	X	-	300	X	-	2016
NDRG2	(LI <i>et al.</i> , 2017)	-	X	-	X	-	2017
CDK5	(MAITRA <i>et al.</i> , 2017)	X	-	848	X	-	2017

RNF122	(GARCIA-MARTÍNEZ <i>et al.</i> , 2017a)	X	-	1191	X	-	2017
KCNIP4	(WIGUNA <i>et al.</i> , 2017)	X	-	1568	X	-	2013
GIT1	(SALATINO-OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2012)	X	-	646	-	X	2013
SLC6A4	(DURÁN-GONZÁLEZ <i>et al.</i> 2018)	X	-	134	-	X	2018
MAOA	(NYMBERG <i>et al.</i> , 2013)	X	-	648	X	-	2013
SNAP25, FGF1 e ADGRL3	(PUENTES-ROZO <i>et al.</i> , 2019)	X	-	386	X	-	2019
12 genes diferentes	(COROMINAS <i>et al.</i> , 2018)	X	-	70	X	-	2018
BDNF, COMT, DAT1 e SERT	(ORTEGA-ROJAS <i>et al.</i> , 2017)	X	-	97	-	X	2017
SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4 e LPHN3	(GOMEZ-SANCHEZ <i>et al.</i> , 2016)	X	-	630	X	-	
DRD4, DRD5, SLC6A3, DBH, HTR1B e SLC6A4	(FONSECA <i>et al.</i> , 2015)	X	-	152	-	X	2015
5-HT2A, NET1, COMT, NTF3, SNAP-25	(PAZVANTOĞLU <i>et al.</i> , 2013)	X	-	337	-	-	2013
14 genes	(ROHDE <i>et al.</i> , 2016)	-	X	-	X	-	2016
TACR1	(YAN <i>et al.</i> , 2010)	-	X	-	X	-	2010
Cromossomo 15q13	(VALBONESI <i>et al.</i> , 2015)	X	-	194	X	-	2015

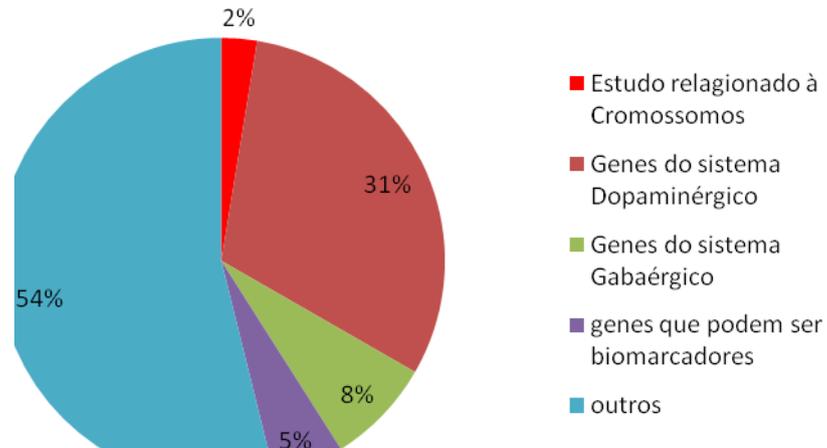
FONTE: autora (2019).

NOTA: Biomarcadores: indicador da presença/ausência ou a suscetibilidade de alguma doença.

* fornece suporte/conclusão significativa (associação positiva) ou não significativa (associação negativa).

Podemos criar uma classificação por grupos (FIGURA 3), e por fim discutir alguns pontos importantes encontrados nos estudos lidos na íntegra.

Figura 3- Distribuição em grupo dos estudos selecionados



FONTE: A autora. (2019)

5.1 GENES DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Quando se pensa em genes candidatos para o TDAH os que estão relacionados ao sistema dopaminérgico são os mais estudados (presente em 31% dos estudos). Dos artigos selecionados para essa revisão, 12 estão relacionados a esses genes. Os genes encontrados no presente estudo e que já foram associados ao TDAH são os seguintes: transportador de dopamina 1 (*DAT1*), receptor de dopamina 2 (*DRD2*) e receptor de dopamina 4 (*DRD4*). Os genes do sistema dopaminérgico estão relacionados ao processo de recompensa cerebral (NETO, 2007).

5.1.1 Gene transportador de dopamina (*DAT*)

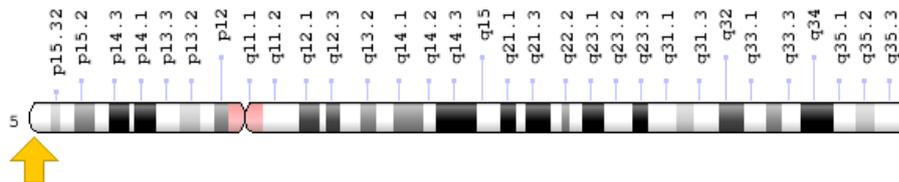
O gene transportador de dopamina 1 (*DAT1*), está localizado no cromossomo 5p15.33 (FIGURA 4) e de acordo com PLOMIN *et al.*(2011), o gene *DAT1* seria um candidato óbvio para associação ao TDAH, pois o metilfenidato inibe o mecanismo transportador da dopamina. Esse gene está envolvido no controle da sinalização da dopamina no cérebro, nos neurônios esse gene produz uma proteína que transporta a dopamina através da membrana para dentro da célula nervosas.

Esse e outros medicamentos utilizados para o tratamento do TDAH agem antagonizando a ação do transportador de dopamina 1 (AGUDELO *et al.*, 2015).

Figura 4 Localização do gene *DAT1*.

Localização citogenética: 5p15.33, que é o braço curto (p) do [cromossomo 5](#) na posição 15.33

Localização molecular: pares de bases 1.392.794 a 1.445.440 no cromossomo 5 (Homo sapiens, atualização de anotação atualizada 109.20190905, GRCh38.p13) ([NCBI](#))



FONTE: U.S. National Library of Medicine

No total, foram selecionados seis estudos que apresentam o gene *DAT1* como candidato ao TDAH.

Como o TDAH é um transtorno de caráter complexo os genes podem atuar em fenótipos distintos. Em alguns estudos, o gene *DAT1* modula a atividade celular durante uma tarefa de memória em crianças que possuem o transtorno prejudicando essa atividade (PINEAU *et al.*, 2019).

Os estudos selecionados quando tratavam dos genes que atuam no sistema dopaminérgico apresentam uma classificação de alelos com repetição (R) curta ou longa. Essas repetições consistem em regiões nas quais a mesma sequência de DNA é repetida muitas vezes em tandem, essas repetições variam de indivíduo para indivíduo (JORDE *et al.*, 2010). HONG *et al.*, 2018, encontraram alelos de repetição longa (11R) no gene *DAT1* como fator protetor contra o TDAH em crianças coreanas.

Em outro estudo com uma amostra de 551 indivíduos, em que apenas 77 tinham o transtorno, foi avaliado que o alelo de 7 repetições do *DAT1* pode representar um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de TDAH na infância, enquanto o alelo de 6 repetições favorece uma persistência do distúrbio na idade adulta (HASLER *et al.*, 2015). Esse foi um dos poucos estudos realizados com adultos e, como foi relatado, ocorre uma diferença de dados encontrados em relação aos alelos sendo que a principal informação deste artigo é a influência do alelo de 6 repetições para manutenção do fenótipo de TDAH na vida adulta.

DAT1 com o alelo de 10 repetições confere maior risco para os sintomas do TDAH, como demonstrado por Bidwell *et al.*, (2011) em estudo que analisou 202 famílias que possuíam pelo menos um probando com TDAH (BIDWELL *et al.*, 2011).

No estudo de ADRIANI *et al.*, (2018) foi avaliada a metilação do DNA no gene *SLC6A3* que pertence à família de genes transportadores de dopamina (*DAT*). Foram observados níveis reduzidos de metilação em crianças com TDAH, justificando que a hipermetilação teria um papel na previsão da gravidade do transtorno, dado importante para auxiliar na qualidade de vida de crianças que possuem esse transtorno. A metilação influencia na transcrição de informação do DNA da seguinte forma: quando ocorre uma hipermetilação pode diminuir a expressão do gene, já a hipometilação pode aumentar o risco do TDAH uma vez que a redução do nível de metilação provoca em uma maior expressão do transportador de dopamina, por sua vez a medicação que atua nesses receptores inibe esse transporte, aumentando a concentração da dopamina na fenda sináptica.

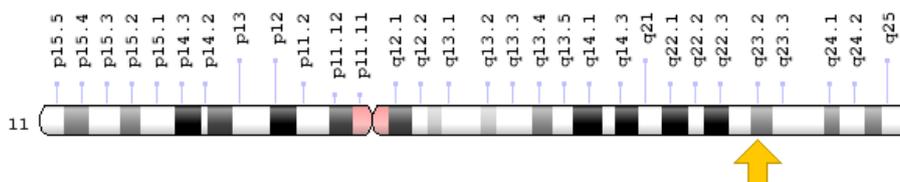
5.1.2 Receptor de dopamina 2 (*DRD2*)

Seguindo essa linha de genes dopaminérgicos, são incluídos os receptores dopaminérgicos e os mais encontrados nos estudos foram *DRD2* (receptor D2 de dopamina) e *DRD4* (receptor D4 de dopamina). O receptor D2 é expresso nos neurônios, agindo para inibir a síntese e a liberação da dopamina (RANG *et al.*, p.470. 2016) e o gene codificador encontra-se no cromossomo 11q23.2 (FIGURA 5). Esses receptores atuam acoplados à proteína G.

Figura 5 - Localização do gene *DRD2*.

Localização citogenética: 11q23.2, que é o braço longo (q) do [cromossomo 11](#) na posição 23.2

Localização molecular: pares de bases 113.409.595 a 113.475.398 no cromossomo 11 (Homo sapiens, atualização de anotação atualizada 109.20190905, GRCh38.p13) ([NCBI](#))



FONTE: U.S. National Library of Medicine

Para o gene *DRD2* somente um estudo foi selecionado, que não encontrou associação significativa apenas com variantes do *DRD2* (FRAPORTI *et al.*, 2019). Neste estudo, o que foi observado é a presença simultânea de variantes nos genes *ADORA2A* (rs2298383 / rs3761422) e *DRD2* T (rs1076560 / rs2283365) conferindo maior risco ao TDAH.

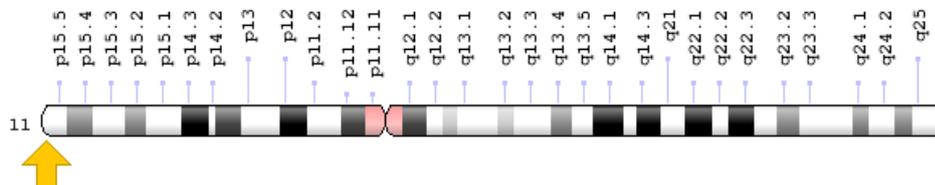
5.1.3 Receptor de dopamina4 (*DRD4*)

Quando se trata do gene *DRD4*, foram selecionados oito artigos para sua leitura na íntegra. Esse gene, localizado no cromossomo 11p15.5 (FIGURA 6), é um dos mais estudados e que está sendo mais associado ao sintoma de agressividade expressa.

Figura 6 - Localização do gene *DRD4*

Localização citogenética: 11p15.5, que é o braço curto (p) do [cromossomo 11](#) na posição 15.5

Localização molecular: pares de bases 637.269 a 640.706 no cromossomo 11 (Homo sapiens, atualização de anotação atualizada 109.20190905, GRCh38.p13) ([NCBI](#))



FONTE: U.S. National Library of Medicine

A maioria dos estudos relaciona os genes dopaminérgicos à estrutura cerebral. Crianças com TDAH portadoras do alelo *DRD4* com 7 repetições tiveram uma redução significativa na girificação frontal em comparação com o grupo controle, corroborando com a influência desse gene na estrutura do córtex pré-frontal (PALANIYAPPAN *et al.*, 2019). Esse estudo foi realizado com uma amostra de 49 indivíduos, entre 9 a 15 anos, sendo que 25 deles eram diagnosticados com TDAH. Em crianças com TDAH a girificação do córtex frontal é menos desenvolvida e acredita-se que essa área tenha um papel importante no controle inibitório. Desse modo, sua redução está associada a características presentes em crianças que possuem o transtorno, como impulsividade e inquietação.

A correlação genótipo-fenótipo indicou que os alelos de 2 e 4 repetições do gene *DRD4* foram associados à desatenção e hiperatividade significativa, enquanto

o alelo de 3 repetições foi associado a sintomas leves de TDAH (MOHAMED *et al.*, 2016).

Em um estudo caso-controle realizado no Irã com 260 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos foi observado que a presença do alelo de 4 repetições do gene *DRD4* serviu de suporte para o auxílio de um diagnóstico prévio no transtorno de TDAH (TABATABAEI *et al.*, 2017).

Muitos dos estudos encontrados utilizam crianças em período escolar como principal objeto de estudo e poucos deles relacionam TDAH com pessoas adultas. Uma justificativa possível é a dificuldade em observar sintomas do transtorno, uma vez que os adultos têm maior controle de suas ações. Um dos artigos selecionados analisou o gene *DRD4* dos pais de crianças com TDAH, sendo que o objetivo foi verificar como a variação presente no gene *DRD4* dos pais pode influenciar na etiologia do TDAH dos filhos que possuem o transtorno. Esse estudo analisou 30 famílias, resultando um total de 114 pessoas entre pais e seus filhos; desses, 75 diagnosticados com TDAH. Através do sequenciamento do gene *DRD4* foram identificadas 16 regiões variantes. Como resultado, o estudo apresentou uma associação entre o gene e TDAH, tendo sido observado que essas 16 variantes do gene *DRD4* presentes nos pais com TDAH influenciam nos sintomas do TDAH e no funcionamento neurocognitivo de seus filhos (NIKOLAS; MOMANY, 2017).

Ocorreu relato que o alelo 7R do polimorfismo de repetição em tandem de número variável (VNTR) do gene *DRD4* aumenta o risco de TDAH (HASLER *et al.*, 2015), porém quando esse estudo foi replicado, não foram encontradas evidências que suportem essa hipótese.

5.2 GABA (ÁCIDO γ - AMINO BUTÍRICO)

O gaba é um neurotransmissor importante na ação de inibição. Referente a genes receptores de GABA foram selecionados 3 artigos que apresentavam genes do GABA relacionados ao fenótipo do TDAH.

Quando ocorre uma falha na regulação da expressão de *GABA3*, ocorrem alterações na expressão de catecolaminas e no desenvolvimento estrutural das regiões do cérebro relacionadas à atividade nervosa, atenção e impulsividade (KWON; KIM; LIM, 2017), sintomas que são atribuídos ao TDAH. Nesse estudo

citado anteriormente, o polimorfismo rs2081648 do gene *GABA3* em crianças coreanas, foi associado ao TDAH.

O gene *SLAC6A1* codifica uma proteína transportadora *GABA1* (*GAT1*) foi objeto de estudo de YUAN *et al.*, (2017). Esse gene surgiu como candidato no GWAS e o resultado desse estudo foi que os SNPs rs2944366 e rs1170695 mostraram-se significativamente associados ao risco de TDAH.

O terceiro estudo selecionado apresentou 82 genes sendo 36 genes GABA e 48 genes relacionados à via glutamatérgica que apresentavam variantes em comum. O resultado encontrado sugere que essa combinação favorece a gravidade dos sintomas de hiperatividade / impulsividade, que foi robusta quando comparada com o restante do genoma (NAAIJEN *et al.*, 2017). Porém, esse estudo teve um resultado não significativo para a associação dos genes GABA com TDAH, mas foi relacionado com a ação de inibição do comportamento.

5.3 OUTROS GENES

Cerca de 22 artigos encontram genes distintos dos que foram relatados até o momento no estudo. A seguir serão listados os que mais tiveram destaque.

O genoma humano quando comparado entre indivíduos possui muitas semelhanças, mas existe variação na sequência denominada polimorfismo de nucleotídeo único (SNP). No estudo de PUENTES-ROZO *et al.*, (2019) foram encontrados marcadores nos genes *SNAP25* (rs362990), *FGF1* (rs2282794) e *ADGRL3* (rs2122642) associados ao TDAH nesse conjunto de famílias nucleares da costa do Caribe colombiano. Os dois primeiros genes listados são neurotransmissores que atuam no córtex pré-frontal e estão relacionados ao processo de atenção. No gene *STX1A* também tem um SNP rs3793243 associado ao transtorno. Essa variação pode estar relacionada a alterações neuropsicológicas e associada a crianças com TDAH na população chinesa (WANG *et al.*, 2019b).

O SNP presente no gene *DIRAS2* é uma variante causal e que não é apenas funcional no nível molecular, mas também no nível de ativação cerebral relacionada à inibição, este último especificamente em pacientes que sofrem do TDAH (GRÜNEWALD *et al.*, 2016).

O gene *CDK5* codifica a proteína quinase 5 dependente de ciclina teve estudos de associação ao TDAH, revelando que existe uma associação significativa de três variantes funcionais de genes com TDAH (MAITRA *et al.*, 2017).

Um estudo interessante foi referente ao gene *RNF122* em indivíduos com TDAH que não tomam medicação. O *RNF122* (Ring Finger Protein 122) é uma ubiquitinaligase E3 envolvida no processamento, tráfico e degradação de proteínas mediado por proteossoma, que atua como mediador essencial da especificidade do substrato da ligação de ubiquitina. (GARCIA-MARTÍNEZ *et al.*, 2017). Esse estudo utiliza a GWAS e o resultado obtido que o gene *RNF122* oferece suscetibilidade ao TDAH.

Um dado interessante foi encontrado no estudo que indicou que a idade do progenitor paterno pode influenciar no risco ao TDAH. O risco é fortemente aumentado nos filhos de pais com mais de 45 anos, o que parece estar associado a uma taxa de mutação crescente relacionada à idade na linha germinativa paterna (COROMINAS *et al.*, 2018).

Entre os estudos em que o resultado não foi significativo temos um realizado em Porto Alegre (Brasil). O estudo utilizou uma amostra com 646 crianças, dessas 521 tinham TDAH. Esse estudo tentou procurar uma associação entre o TDAH e o gene da proteína 1 que interage com o receptor quinase acoplada à proteína G (*GIT1*). No entanto, o polimorfismo do gene *GIT1 rs550818* não foi associado ao TDAH em crianças e adolescentes brasileiros investigados (SALATINO-OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Entre os estudos que não encontraram associação entre o gene-TDAH o polimorfismo 5HTTLPR do gene *SLC6A4* é um deles. Esse gene é um transportador de serotonina (DURÁN-GONZÁLEZ *et al.*, 2018). Por fim, um estudo que avaliou a associação das variantes analisadas dos genes *DAT1*, *SERT*, *COMT* e *BDNF* e TDAH indicam que a etiologia desse distúrbio é complexa e não depende de um único fator genético ou ambiental (ORTEGA-ROJAS *et al.*, 2017). Novamente, temos a presença de uma divergência de resultados, pois o *DAT1* é um gene muito estudado para a associação com o TDAH e em outros estudos apresentados neste trabalho ocorre uma relação significativa com TDAH.

5.4 GENES QUE PODEM SER UTILIZADOS COMO BIOMARCADORES DO TDAH

O biomarcador pode ser utilizado como um método auxiliar para comprovar o diagnóstico e ajudar no prognóstico da doença mental de forma a se correlacionar com os fatores investigados na avaliação clínica e na anamnese do indivíduo (DOS SANTOS et al., 2018)

Na pesquisa realizada foram encontrados dois artigos indicando micro RNAs (miRNA) como possíveis biomarcadores para TDAH. Os miRNAs (miR-30e-5p, miR-126-5p e miR-140-3p) podem afetar o desenvolvimento de estruturas cerebrais e participar ainda mais da fisiopatologia do TDAH. (WANG et al., 2019a).

Os miRNAs(hsa-miR-101-3p, hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-138-5p e hsa-miR-195-5p) podem ser considerados candidatos potenciais à discriminação do TDAH de controles saudáveis. Portanto, podem ser oferecidos como uma ferramenta de diagnóstico molecular potencialmente importante para a detecção de TDAH(ZADEHBAGHERI et al., 2019)

5.5 TRABALHOS QUE UTILIZARAM ANIMAIS COMO OBJETO DE ESTUDO

Trabalhos que utilizaram animais estavam presentes em poucos artigos, especificamente em três dos artigos selecionados. Em modelos animais é possível inativa o gene em estudo (gene nocaute). Para isso, os genes são interrompidos pela deleção na sequência de DNA impedindo a transcrição do gene, ou realizam-se mudanças para levar a uma subexpressão ou superexpressão do gene (PLOMIN et al., 2011). Esses testes observam a movimentação dos animais, relacionando o comportamento entre um grupo controle e o grupo que possui algum gene nocaute.

Yan et al. (2010), utilizando a técnica de gene nocaute em camundongos (esse estudo também utilizou humanos com TDAH), pesquisaram a interação entre o gene *NK1R/TACR1* e o TDAH. Esse gene está relacionado ao sintoma de hiperatividade e como conclusão, o gene *TACR1* aumentou a suscetibilidade ao TDAH, (YAN et al., 2010).

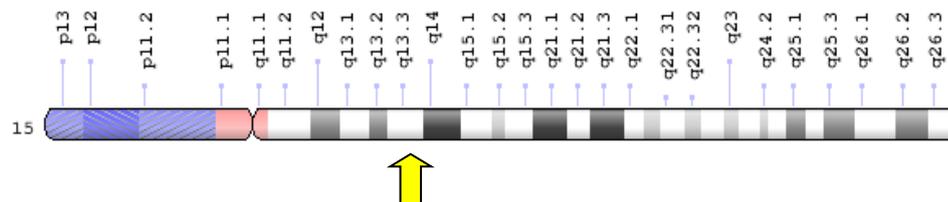
Outra técnica é utilizar a *Drosophila melanogaster* como organismo modelo. O uso desse organismo tem como vantagem seu fácil crescimento em laboratório, curto tempo de geração, alta produtividade e seu genoma já seqüenciado (PLOMIN et al., 2011). O estudo de ROHDE et al., (2016) observou 14 genes candidatos para TDAH., divididos em três grupos, o primeiro grupo continha genes relacionados à produção de cGMP e cinases dependentes de cGMP, o segundo grupo com genes

com relação aos receptores de serotonina e o último grupo genes envolvidos nos canais de cátions (genes estudados: *Vaca*, *Tdc1*, *Pkg21D*, *5-HT_{1B}*, *Nos*, *CG5027*, *Alk*, *Fur1*, *nAChR α 6*, *DAT*, *CadN2*, *DIP-θ*, *trio*, *AstC-R1*). Como resultado todos os genes tiveram uma associação significativa com TDAH.

5.6 DELEÇÃO NO CROMOSSOMO 15

Por fim, um dos artigos apresentou como objeto de estudo a deleção na região 15q13 (FIGURA 7), então os genes *KFL13* e *CHRNA7* são excluídos. Acredita-se que a resposta imune / inflamatória do estresse oxidativo é desregulada no TDAH. A deleção 15q13 parece desempenhar um papel não apenas no TDAH, mas também em outros transtornos psiquiátricos (VALBONESI *et al.*, 2015). Nesse estudo foi utilizada uma amostra de 194 indivíduos, sendo 117 pacientes com TDAH e 77 controles. Nas amostras de sangue, dois pacientes com TDAH apresentaram deleção no cromossomo 15 e como resultado o artigo correlaciona a deleção que exclui os genes *KFL13* e *CHRNA7* com o TDAH.

Figura 7- Cromossomo 15



FONTE: U.S. National Library of Medicine

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No TDAH, por se tratar de um transtorno de caráter multifatorial, a detecção de genes associados se torna uma dificuldade. Além disso, é um fenótipo complexo, com muitos sintomas e não é possível relacionar somente um gene, pois se o indivíduo possui alelos de diferentes genes que o torna suscetível a determinado transtorno e em um ambiente favorável ao transtorno, ocorrerá a manifestação da doença.

O presente estudo encontrou um maior número de artigos que cita genes do sistema dopaminérgico. Uma das possíveis justificativas para esse resultado é que

já se conhece a atuação de medicamentos utilizados no TDAH. Os artigos estudados, na maioria dos casos, informam a dificuldade de investigar associação genética pelo número amostral pequeno, um desafio para os novos estudos.

Os sintomas do TDAH estão presentes de forma diferente em cada indivíduo, alguns apresentam uma impulsividade maior outros, apresentam maior dificuldade em manter o foco na tarefa que estão desempenhando no momento. Essa diversidade de sintomas faz o transtorno apresentar variantes genéticas, generalizando um mesmo sintoma pode ser ativado de várias maneiras em indivíduos diferentes dependendo de qual variante do gene é expresso.

A identificação de genes associados ao TDAH é um passo importante para diagnóstico e tratamento de pacientes com o transtorno. Na questão de tratamento, procurar entender melhor o mecanismo dos genes envolvidos pode melhorar a indicação de medicamentos quando necessário.

Por mais que esse transtorno seja herdado pode ocorrer que as variantes genéticas sejam diferentes entre os membros da família. Em muitos casos um mesmo sintoma se apresenta em graus diferentes dentro de uma mesma família, pois, enquanto uma variante apresenta consequências funcionais mais graves outra pode ser neutra ou comprometer menos a função do gene. Do mesmo modo, a variação de sintomas entre indivíduos de famílias diferentes também pode depender de variantes alélicas distintas nos genes associados ao TDAH. Outro ponto é o compartilhamento de sintomas com outros transtornos como o autismo, por exemplo, indicando que uma mesma variante genética pode ter efeitos pleiotrópicos. No caso de doenças de caráter complexo existe um grande número de variantes de genes com pequena contribuição para a suscetibilidade do TDAH, no caso deste estudo.

6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Após essa revisão foi observado a necessidade de uma pesquisa com uma amostra mais ampla na questão de etnias. Todos os artigos são de populações específicas o que muitas vezes pode encobrir dados para encontrar genes importantes relacionados com TDAH em diferentes populações e com uma amostra maior.

Em muitos estudos ocorre uma divergência entre o gene estar ou não relacionado com o TDAH, provavelmente isto esteja ligado ao N amostral, por ser

pequeno diminui o poder estático da amostra, então pode ocorrer um erro do tipo 2, pois, ocorre uma falta de associação entre o gene observado e o TDAH.

Entre os estudos selecionados nem todos utilizaram genes apontados pelo GWAS, esse tipo de estudo pode auxiliar na identificação de genes candidatos de forma mais rápida, pois, procura explicar a variação genética do fenótipo de interesse através de regiões cromossômicas e SNPs. Uma proposta interessante seria realizar mais pesquisas a partir dos genes que o GWAS identifica como associados significativamente com o TDAH em uma escala amostral maior e com uma diversidade étnica, vendo que muitos estudam populações específicas.

Esse trabalho reuniu estudos de genes candidatos para o TDHA, que padronizaram os grupos de indivíduos com TDAH segundo os parâmetros descritos pelo DSM- IV. Então procurar bases genéticas para o TDAH e reuni-los em um estudo é importante para o diagnóstico por ser um transtorno relatado muitas vezes na infância e que pode prejudicar a criança e o adolescente em período escolar. Uma vez que o diagnóstico seja facilitado, pode melhorar a qualidade de vida do paciente. Como se trata de um transtorno multifatorial é importante ressaltar que os genes apresentados nesse estudo não vão agir sozinhos e sim envolvendo uma predisposição ou agindo em alguma característica comum ao TDAH.

REFERÊNCIAS

ADRIANI, W. *et al.* **Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: a new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity.** *European Child and Adolescent Psychiatry*, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 241–252, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28822049> Acesso em: 04 de set. 2019.

AGUDELO, J. A. *et al.* **Evidencia de asociación entre el genotipo 10/10 de DAT1 y endofenotipos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad.** *Neurología*, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 137–143, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313002910>. Acesso em: 04 set. 2019.

AHMADALIPOUR, A. *et al.* The first evidence of an association between a polymorphism in the endocannabinoid-degrading enzyme FAAH (FAAH rs2295633) with attention deficit hyperactivity disorder. **Genomics**, [s. l.], n. March, p. 1–5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.07.024> Acesso em: 09 set. 2019.

ANVISA. **Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade: TDAH.** 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894867/Boletim+GPUIM+nº+02+%28maio+de+2012%29+--+TDAH/026c098c-ca88-4c2a-ac88-820d22bb2f33>. Acesso em: 27 out. 2019.

APA, American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM -V.** 5ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=QL4rDAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Manual+Diagn%C3%B3stico+e+Estat%C3%ADstico+de+Transtornos+Mentais&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiRva26qafmAhVgFLkGHQ-1DhwQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Manual%20Diagn%C3%B3stico%20e%20Estat%C3%ADstico%20de%20Transtornos%20Mentais&f=false> >. Acesso em : 27 de out. 2019.

BAU, C. H. D.; SILVA, K. L. **Genética da aprendizagem.** In: ROTTA, Newra T.; OHLWEILER, Lygia; RIESGO, Rudimar dos S.(Orgs). *Transtornos de aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar.* 2ªed- Porto Alegre: Artmed, 2016. cap.4 (parte 1). P.43-48.

BIDWELL, L. C. *et al.* **A family based association study of DRD4, DAT1, and 5HTT and continuous traits of attention-deficit hyperactivity disorder.** *Behavior genetics*, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 165–74, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207241>>. Acesso em: 04 set. 2019.

BRUXEL, E. M. **O BALANÇO GABA-GLUTAMATO NA SUSCETIBILIDADE AO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE E IMPLICAÇÕES FARMACOGENÉTICAS.** [s.l.: 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/143831>>. Acesso em: 27 out. 2019.

CHABRIS, C. F.; *et al.* **“The Fourth Law of Behavior Genetics.”** *Current Directions in Psychological Science* 24, no. 4 (August 2015): 304–12. doi:10.1177/0963721415580430. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0963721415580430>>. Acesso em: 27 out. 2019.

CHEN, Y. C. *et al.* **Neuroanatomic, epigenetic and genetic differences in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder.** *Molecular psychiatry*, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 683–690, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28322272>>. Acesso em: 10 set. 2019.

COROMINAS, J. *et al.* **Identification of ADHD risk genes in extended pedigrees by combining linkage analysis and whole-exome sequencing.** *Molecular Psychiatry*, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0210-6>>. Acesso em 15 set. 2019.

COUTO, T. S.; MELO-JUNIOR, M. R.; GOMES, C. R. A. **ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH): uma revisão.** *Ciências & Cognição*, [S.l.], v. 15, n. 1, p. pp. 241-251, abr. 2010. ISSN 1806-5821. Disponível em: <<http://cienciasecognicao.org/revista/index.php/cec/article/view/202/174>>. Acesso em: 18 Jul. 2019.

DOMINGUES, L. **TDAH atinge de 3 a 6% da população mundial. Saiba mais sobre o transtorno.** 2014. Disponível em:<<http://www.blog.saude.gov.br/34273-tdah-atinge-de-3-a-6-da-populacao-mundial-saiba-mais-sobre-o-transtorno.html>>. Acesso em: 02 de Ago. 2019.

DOS SANTOS, S. V. M.*et al.* **Biomarkers as innovative trend for aid in the diagnosis of mental diseases among workers.** *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 371–377, 2018. Disponível em: <<http://www.rbmt.org.br/details/372/pt-BR/os-biomarcadores-como-tendencia-inovadora-para-auxiliar-no-diagnostico-de-doencas-mentais-em-trabalhadores>>. Acesso em: 14 de Nov. 2019.

DURÁN-GONZÁLEZ, J.*et al.* **Association of the SLC6A4 gene 5HTTLPR polymorphism and ADHD with epilepsy, gestational diabetes, and parental substance abuse in Mexican mestizo children.** *Salud Mental*, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 223–227, 2018. Disponível em: < <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v41n5/0185-3325-sm-41-05-00223.pdf>>. Acesso em: 09 de Set. 2019.

FONSECA, D. J. *et al.* **Lack of association of polymorphisms in six candidate genes in colombian adhd patients.** *Annals of neurosciences*, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 217–21, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526368>>. Acesso em: 10 set. 2019.

FRAPORTI, T. T. *et al.* **Synergistic effects between ADORA2A and DRD2 genes on anxiety disorders in children with ADHD.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 93, p. 214–220, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.03.021>>. Acesso em: 10 set. 2019.

GARCIA-MARTÍNEZ, I. et al. **Gene-wide Association Study Reveals RNF122 Ubiquitin Ligase as a Novel Susceptibility Gene for Attention Deficit Hyperactivity Disorder.** *Scientific reports*, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 5407, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28710364>>. Acesso em: 09 de Set. 2019.

GOMEZ-SANCHEZ, C. I. et al. **Attention deficit hyperactivity disorder: genetic association study in a cohort of Spanish children. Behavioral and brain functions: BBF**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 2, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746237>>. Acesso em: 09 de Set. 2019.

GRÜNEWALD, L. et al. **Functional Impact of An ADHD-Associated DIRAS2 Promoter Polymorphism. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 41, n. 13, p. 3025–3031, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27364329>>. Acesso em: 09 de Set. 2019.

GU, Xue et al. **Association of PIK3CG gene polymorphisms with attention-deficit/hyperactivity disorder: A case-control study.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 81, p. 169–177, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.020>>. Acesso em: 10 Set. 2019.

HASLER, R. et al. **DAT1 and DRD4 genes involved in key dimensions of adult ADHD.** *Neurological Sciences*, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 861–869, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555995>. Acesso em: 04 Set. 2019.

HONG, Jun Ho et al. **Genetic associations between ADHD and dopaminergic genes (DAT1 and DRD4) VNTRs in Korean children.** *Genes and Genomics*, [s. l.], v. 40, n. 12, p. 1309–1317, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13258-018-0726-9>>. Acesso em: 10 Set. 2019.

HUANG, Xin et al. **LPHN3 gene variations and susceptibility to ADHD in Chinese Han population: a two-stage case–control association study and gene–environment interactions.** *European Child and Adolescent Psychiatry*, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 861–873, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00787-018-1251-8>>. Acesso em: 09 Set. 2019.

JORDE, Lynn B; CAREY, John C. ; BAMSHAD, Michael J. **Genética Médica.** 4ªed. Rio de Janeiro: Elsevier editora LTDA, 2010. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=Lhj7FI7Ei_sC&pg=PT1345&dq=POLIMORFISMOS+de+repeti%C3%A7%C3%A3o&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwizhOCAwLHmAhhXXJ7kGHTvjAIUQ6AEIOTAC#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 10 de Nov. 2019.

KAY, J.; TASMAN, A. **Pisiquiatria: ciência comportamental e fundamentos clínicos.** 1ªed. São Paulo: Manole, 2002.

KLUG, W. S., et al. **Conceitos de genética.** In:_. *Genética e comportamento.* 9ª ed.

Porto Alegre: Artmed,2010.cap.26,p.688-706.

KWON, Ho J.; KIM, W.; LIM, M. H. **Association between GABA3 gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Psychiatry Investigation***, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 693–697, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29042897>>. Acesso em: 10 Set. 2019.

LI, Yan et al. **Deficiency of tumor suppressor NDRG2 leads to attention deficit and hyperactive behavior. *The Journal of clinical investigation***, [s. l.], v. 127, n. 12, p. 4270–4284, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058689>>. Acesso em: 14 set. 2019.

LIU, L. et al. **The SNP-set based association study identifies ITGA1 as a susceptibility gene of attention-deficit/hyperactivity disorder in Han Chinese. *Translational psychiatry***, [s. l.], v. 7, n. 8, p. e1201, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809852>>. Acesso em: 14 set. 2019.

MAITRA, Subhamita et al. **Cyclin-dependent Kinase 5: Novel role of gene variants identified in ADHD. *Scientific reports***, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 6828, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754891>>. Acesso em: 10 set. 2019.

MOHAMED, Farida E. et al. **Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphism in a Sample of Egyptian Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).** [s. l.], 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821512>>. Acesso em: 14 set. 2019.

MUSZKAT. Mauro; MIRANDA, Monica C.; RIZZUTTI, Sueli. **Origem do problema.** In:_. *Transtornos do déficit de atenção e hiperatividade*. São Paulo: Cortez, 2017. V.3.

NAAIJEN, J. et al. **Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association to overlapping traits in ADHD and autism. *Translational Psychiatry***, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e999, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072412>>. Acesso em: 10 set. 2019.

NIKOLAS, Molly A.; MOMANY, Allison M. **DRD4 Variants Moderate the Impact of Parental Characteristics on Child Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Exploratory Evidence from a Multiplex Family Design. *Journal of abnormal child psychology***, [s. l.], v. 45, n. 3, p. 429–442, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138806>>. Acesso em: 10 set. 2019.

NETO, Mario R.L., **Psiquiatria básica**. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

Nussbaum RL. **Thompson & Thompson: genética médica**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

NYMBERG, Charlotte et al. **Neural mechanisms of attention-deficit/hyperactivity**

disorder symptoms are stratified by MAOA genotype. *Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 74, n. 8, p. 607–614, 2013.

ORTEGA-ROJAS, Jenny et al. **Study of genetic variants in the BDNF, COMT, DAT1 and SERT genes in Colombian children with attention deficit disorder. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 222–228, 2017.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.08.006>>. Acesso em: 10 set. 2019.

PALANIYAPPAN, Lena et al. **Reduced Prefrontal Gyrfication in Carriers of the Dopamine D4 Receptor 7-Repeat Allele With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Preliminary Report. *Frontiers in psychiatry*, [s. l.], v. 10, p. 235, 2019.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31105599>>. Acesso em: 10 set. 2019.

PAPALIA, Daiane E.; FELDMAN, Ruth D. **Desenvolvimento humano**. 12^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

PAZVANTOĞLU, Ozan et al. **The relationship between the presence of ADHD and certain candidate gene polymorphisms in a Turkish sample. *Gene*, [s. l.], v. 528, n. 2, p. 320–327, 2013.**

PINEAU, Guillaume et al. **Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, [s. l.], v. 92, n. June, p. 103430, 2019.** Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103430>>. Acesso em: 10 set. 2019.

PLOMIN, Robert, et al. **Genética do comportamento**. 5^aed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PUNTES-ROZO, Pedro J. et al. **Genetic Variation Underpinning ADHD Risk in a Caribbean Community. *Cells*, [s. l.], v. 8, n. 8, 2019.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31426340>>. Acesso em: 14 set. 2019.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ROHDE, Palle Duun et al. **Testing candidate genes for attention-deficit/hyperactivity disorder in fruit flies using a high throughput assay for complex behavior. *Fly*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 25–34, 2016.**

ROMAN, Tatiana; ROHDE, Luis A.; HUTZ, Mara H. **Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 196-201, Oct. 2002.** Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-4446200200040010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 de Jul 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462002000400010>.

SALATINO-OLIVEIRA, A. et al. **Association study of GIT1 gene with attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian children and adolescents. *Genes, Brain and Behavior*, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 864–868, 2012.** Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897819>>. Acesso em: 14 set. 2019.

SNUSTAD, D.Peter; SIMMONS, Michael J. **Fundamentos da genética**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

STANLEY, Ashley et al. **DRD4 and DAT1 VNTR Genotyping in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder**. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 239–242, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428702>>. Acesso em: 10 set. 2019.

TABATABAEI, Seyed Mahmoud et al. **DRD4 Gene Polymorphisms as a Risk Factor for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Iranian Population**. *International scholarly research notices*, [s. l.], v. 2017, p. 2494537, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630890>>. Acesso em: 10 set. 2019.

U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC6A3#location>>. Acesso em: 14 de Nov. 2019.

U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/search?query=DRD2>>. Acesso em: 14 de Nov. 2019.

U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD4>>. Acesso em: 14 de Nov. 2019.

U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/15>>. Acesso em: 14 de Nov. 2019.

VALBONESI, Stefano et al. **Copy number variants in attention-deficit hyperactive disorder: Identification of the 15q13 deletion and its functional role**. *Psychiatric Genetics*, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 59–70, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25370694>>. Acesso em: 10 set. 2019.

VARELLA, Marco A. C., et al. **Mal-entendidos sobre a psicologia evolucionista: somos dominados por genes ou por outros equívocos?**. In: VIEIRA, Mauro L.; OLIVA, AngelaD.(Orgs). *Evolução, cultura e comportamento humano*. Florianópolis: Edições do bosque/CFH/UFSC, 2017. cap.1, p.34.

WANG, Liang Jen et al. **Gray matter volume and microRNA levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder**. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, [s. l.], n. 0123456789, 2019. a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00406-019-01032-x>>. Acesso em: 10 set. 2019.

WANG, Min et al. **STX1A gene variations contribute to the susceptibility of children attention-deficit/hyperactivity disorder: a case–control association study**. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, [s. l.], v. 269, n. 6, p. 689–699, 2019. b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00406-019-01010-3>> Acesso em: 14 set. 2019.

WIGUNA, Tjhin et al. **Dopamine transporter gene polymorphism in children with**

ADHD: A pilot study in Indonesian samples. *Asian Journal of Psychiatry*, [s. l.], v. 29, n. 2017, p. 35–38, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.041>>. Acesso em: 14 set. 2019.

YAN, T. C. et al. **NK1 (TACR1) receptor gene “knockout” mouse phenotype predicts genetic association with ADHD.** *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 27–38, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204064>>. Acesso em: 10 set. 2019

YUAN, Fang fen et al. **SLC6A1 gene involvement in susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder: A case-control study and gene-environment interaction.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 77, n. April, p. 202–208, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.015>>. Acesso em: 10 set. 2019.

ZADEHBAGHERI, Fatemeh et al. **Profiling of miRNAs in serum of children with attention-deficit hyperactivity disorder shows significant alterations.** *Journal of Psychiatric Research*, [s. l.], v. 109, p. 185–192, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.013>>. Acesso em: 10 set. 2019.