

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
Instituto de Biociências
Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular – PPGBM

O PAPEL DO GENE *ADRA2A* NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/
HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

Caio Cesar Silva de Cerqueira

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Porto Alegre, dezembro de 2009.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Genética Humana Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Instituições Financiadoras:

CNPq

FAPERGS

PRONEX

FIPE-HCPA

Institutos do Milênio

Decit/ SCTIE/ MS

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Claiton Bau, por ter aceitado me orientar. Agradeço muito por sua amizade e paciência inabalável ao longo desses dois anos, por polir este trabalho até que ele brilhasse, e também por ser um exemplo de pesquisador para mim.

A todos os colegas da sala 109, pelas dicas, risadas, companheirismo e brincadeiras ao longo deste mestrado, fazendo deste trabalho algo bastante prazeroso.

À amigas Polly, Lú e Dana, que sempre estiveram dispostas a me ajudar e a me acompanhar nos cafés do Antônio; e por serem ótimas amigas.

À Ulla Carla, por seu amor e por ser uma excelente companheira e amiga. Obrigado por ser um anjo na minha vida e me acalmar, na medida do possível, nos momentos de estresse vividos.

À minha Mãe, Andiara, por ter me apoiado nas decisões que eu tomei e por ter vindo morar comigo longe da “nossa terra” (Bahia). Dedico todo este trabalho a esta mulher que me gerou e sempre esteve comigo, além de me amar do modo único dela.

Aos meus parentes na Bahia, pelo carinho e amor sempre visíveis nos e-mails e telefonemas. Em especial à Tina e Bia, duas tias que sempre estiveram me apoiando, mesmo à distância.

Ao amigo Domingos Rios, que, por intermédio da Professora Mara Hutz, me abriu as portas para cursar o mestrado aqui no Rio Grande do Sul e por ter acreditado em mim. Também um exemplo de pesquisador para mim.

A todos os meus amigos, em especial aos de Porto Alegre, por ter me recebido tão bem quando vim morar nesta cidade. Guga, Otávio, Tavinho, Marcelo, Douglas e Wagner, saibam que espero levar esta amizade por toda minha vida.

Sumário

| | |
|---|----------|
| Lista de abreviaturas e siglas..... | pág. 05. |
| Resumo..... | pág. 06. |
| Abstract..... | pág. 07. |
| <i>Capítulo 1</i> INTRODUÇÃO | pág. 08. |
| 1.1 Caracterização Clínica e Epidemiológica..... | pág. 09. |
| 1.2 Critérios Diagnósticos e Subtipos..... | pág. 10. |
| 1.3 Neurobiologia e Etiologia..... | pág. 11. |
| 1.4 Heterogeneidade Fenotípica..... | pág. 13. |
| 1.4.1 Comorbidades..... | pág. 13 |
| 1.4.2 Personalidade..... | pág. 14. |
| 1.5 O Gene <i>ADRA2A</i> | pág. 17. |
| <i>Capítulo 2</i> JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS | pág. 20. |
| 2.1 Justificativas..... | pág. 21. |
| 2.2 Objetivos..... | pág. 22. |
| 2.2.1 Geral..... | pág. 22. |
| 2.2.2 Específicos..... | pág. 22. |
| <i>Capítulo 3</i> MANUSCRITO EM PREPARAÇÃO | pág. 23. |
| <i>Capítulo 4</i> DISCUSSÃO | pág. 43. |
| <i>Capítulo 5</i> REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | pág. 47. |
| <i>Capítulo 6</i> ANEXOS | pág. 57. |

Lista de abreviaturas e siglas

| | |
|-----------|---|
| 3' UTR | <i>Untranslated region 3'</i> |
| 5' UTR | <i>Untranslated region 5'</i> |
| 5-HT | <i>5-Hydroxytryptamine (Serotonin)</i> |
| 5-HTT | <i>5-Hydroxytryptamine Transporter</i> |
| A | <i>Adenina</i> |
| ADHD | <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> |
| ADRA2A | <i>Adrenergic Receptor Alpha-2A</i> |
| ANOVA | <i>Analysis of Variance</i> |
| APA | <i>American Psychiatric Association</i> |
| C | <i>Citosina</i> |
| CID - 10 | <i>Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição</i> |
| D | <i>Disequilibrium</i> |
| DA | <i>Dopamine</i> |
| DAT1 | <i>Dopamine Transporter 1</i> |
| DBH | <i>Dopamine Beta-Hydroxylase</i> |
| DRD4 | <i>Dopamine Receptor D4</i> |
| DRD5 | <i>Dopamine Receptor D5</i> |
| DSM-IV | <i>Diagnostic and Statistical Manual - Version VI</i> |
| G | <i>Guanina</i> |
| GWAS | <i>Genome Wide Association Studies</i> |
| HA | <i>Harm Avoidance</i> |
| HTR1B | <i>Human Serotonin Receptor 1B</i> |
| HW | <i>Hardy-Weinberg</i> |
| IQ | <i>Intelligence Quotient</i> |
| K-SADS-E | <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Epidemiological Version for School-age Children</i> |
| M.I.N.I. | <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> |
| MAOA | <i>Monoamine Oxidase A</i> |
| NS | <i>Non-Significant</i> |
| NS | <i>Novelty Seeking</i> |
| OMS | <i>Organização Mundial da Saúde</i> |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| P | <i>Persistence</i> |
| PCR | <i>Polimerase Chain Reaction</i> |
| RD | <i>Reward Dependence</i> |
| RFLP | <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> |
| SCID-IV-R | <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV revised</i> |
| SNAP-25 | <i>Synaptosomal-Associated Protein 25</i> |
| SNAP-IV | <i>Swanson, Nolan, and Pelham Scale – Version IV</i> |
| SNP | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> |
| T | <i>Timina</i> |
| TCI | <i>Temperament and Character Inventory</i> |
| TDAH | <i>Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade</i> |
| TOD | <i>Transtorno de Oposição Desafiante</i> |
| TPH2 | <i>Tryptophan Hydroxylase 2</i> |

Resumo

O TDAH (transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade) é um transtorno multifatorial com herdabilidade de 76%. É mais prevalente na infância e adolescência (5,29%) do que na vida adulta (2,5%). Nos estudos sobre a genética do transtorno, os alvos mais visados têm sido genes da via das catecolaminas (que inclui o sistema noradrenérgico), em parte devido ao fato de que é o local de ação de psicoestimulantes usados no tratamento do TDAH. Uma recente meta-análise apresentou evidência de heterogeneidade na associação entre o polimorfismo *Dral* 1780 C>T do gene do receptor adrenérgico alfa-2A (*ADRA2A*) com o TDAH em crianças, sugerindo a necessidade de estudos adicionais para explicar as possíveis razões para esta heterogeneidade. No presente estudo, foi analisada a associação entre três polimorfismos (*MspI* -1291 C>G, *HhaI* -262 G>A e *Dral* 1780 C>T) do *ADRA2A* e o TDAH em adultos e variáveis relacionadas, tentando identificar possíveis fatores explicativos dos resultados conflitantes prévios. A amostra foi composta por 403 adultos com TDAH, diagnosticados de acordo com o DSM-IV e 232 controles provenientes do banco de sangue de Porto Alegre-RS. Os polimorfismos foram analisados pelas técnicas de PCR-RFLP e PCR-TaqMan (*Applied Biosystems*). A comparação das frequências alélicas e genótípicas entre as amostras foi realizada por meio do teste do Qui-quadrado, e as associações com características de personalidade através da ANOVA. Todas as frequências estavam em equilíbrio de HW e não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre as frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos analisados entre os casos de TDAH e os controles. Entretanto, foi verificada associação dos polimorfismos *MspI* -1291 C>G e *Dral* 1780 C>T com características de temperamento (Procura de Novidades, Evitação de Danos e Persistência). Além disso, o haplótipo contendo os alelos G-G-T (*MspI-HhaI-Dral*) apresentou escores mais baixos em Evitação de Danos e Persistência e mais elevados em Procura de Novidades quando comparado aos demais haplótipos. Concluindo, nossos resultados fornecem evidências sugestivas de que a associação entre polimorfismos no gene *ADRA2A* e dimensões de temperamento poderiam ser responsáveis pelos resultados conflitantes nos estudos de associação entre o *ADRA2A* e o TDAH. Futuros estudos genéticos em crianças com TDAH devem incluir a análise de variáveis de personalidade.

Abstract

The ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) is a multifactorial disorder with heritability of 76%. It is more prevalent in childhood and adolescence (5.29%) than adulthood (2.5%). In molecular genetic approaches to ADHD, the most obvious target has been the catecholamine pathway (including the noradrenergic system), in part because it is the locus of action of psychostimulants used to treat ADHD. A recent meta-analysis showed evidence for heterogeneity in the association between the *Dral* 1780 C>T polymorphism in the adrenergic receptor alpha-2A gene (*ADRA2A*) and childhood ADHD, suggesting the need for further research to explain the reasons for this heterogeneity. In present study, we investigated the association between three polymorphisms (-1291 C>G *MspI*, -262 G>A *HhaI* and 1780 C>T *DraI*) in the *ADRA2A* gene and ADHD in adults and related variables, trying to identify characteristics that could explain the previous conflicting findings. The sample included 403 ADHD adult patients that fulfilled diagnostic criteria for DSM-IV, and 232 controls. The polymorphisms were amplified with PCR-RFLP and PCR-TaqMan (Applied Biosystems). The genotype and allele frequency comparisons between ADHD patients and controls were performed with the Chi-square test, and the associations with personality characteristics by ANOVA. All frequencies were in Hardy-Weinberg equilibrium and no significant differences in allele and genotype frequencies of the polymorphisms were found between patients and controls. However, there was association between the *MspI* -1291 C>G and *DraI* 1780 C>T polymorphisms with temperament profiles (Novelty Seeking, Harm Avoidance, and Persistence). Additionally, the haplotype carrying the G-G-T alleles (*MspI-HhaI-DraI*) presented lower scores in Harm Avoidance and Persistence and higher in Novelty Seeking compared with other haplotypes. In conclusion, this study provides suggestive evidence that the association between *ADRA2A* gene polymorphisms and temperament dimensions could account for the conflicting results of association studies of *ADRA2A* and ADHD observed in children with ADHD. Future genetic studies in children with ADHD should include the analysis of personality variables.

Capítulo 1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Caracterização Clínica e Epidemiológica

O TDAH (transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes na infância e tem sido investigado intensamente e sob vários aspectos nas últimas décadas (Goldman et al., 1998). O TDAH foi primeiro considerado como um transtorno restrito à infância e adolescência (Polanczyk & Rohde, 2007), por isso, é melhor estudado em crianças, e relativamente pouco se sabe ainda sobre o transtorno na vida adulta (Davidson, 2008). Estudos longitudinais têm demonstrado que, embora exista um claro declínio dos sintomas com a idade, eles tendem a persistir em uma proporção variável de pessoas (Wilens et al., 2004), ou seja, o TDAH diagnosticado nas crianças pode persistir até a vida adulta. Numa revisão sistemática e meta-análise dos estudos longitudinais do TDAH, Faraone et al. (2006a) encontraram uma taxa de persistência de 15% quando o diagnóstico de TDAH é completo e de 40-60% incluindo os casos de TDAH em remissão parcial.

De forma semelhante às crianças e adolescentes, adultos com TDAH têm uma habilidade razoável para se concentrar, mas não são capazes de fazerem isto sob circunstâncias específicas, como quando eles estão em contato com outros estímulos (Mattos et al., 2006). Suas dificuldades ficam bem mais evidentes em situações nas quais eles estão aborrecidos ou distraídos por estímulos internos (emoções) ou externos, em níveis mais altos que os observados na população em geral (Braun et al., 2004), comprometendo o desempenho nas tarefas. A hiperatividade observada em crianças pode corresponder a atividades excessivas em adultos. A desatenção em adultos pode também ser observada nas conversas, em deveres que requerem organização e também em manter a atenção por um longo tempo, bem como em dificuldades de memória (Mattos et al, 2006). O nível de prejuízos causados pelos sintomas do TDAH pode ser diferente entre crianças e adultos, e os sintomas provavelmente afetarão diversas situações na vida adulta, como vida conjugal, familiar e ocupacional (Davidson, 2008).

A prevalência mundial estimada para o TDAH apresenta valores bastante diferentes em vários estudos, variando de 1% a 20%, dependendo da região demográfica ou do critério diagnóstico utilizado. Polanczyk et al. (2007a) fizeram

uma estimativa da prevalência do TDAH combinando dados de diversas regiões do mundo e chegaram a um valor em torno de 5,29% para crianças. Simon et al. (2009), por sua vez, estimaram um valor de 2,5% de prevalência do TDAH em adultos. É importante salientar que há uma diferença na prevalência do TDAH entre os sexos. A proporção em crianças varia de 3:1 a 9:1 (meninos: meninas), dependendo da origem da amostra analisada (Staller & Faraone, 2006). O estudo do TDAH é de grande importância para saúde pública, uma vez que está associado a uma vida profissional irregular, traz prejuízos nas relações sociais e na vida econômica dos afetados, e isso pode conduzir ao estresse, baixa auto-estima e a outros problemas psicossociais.

1.2 – Critérios Diagnósticos e Subtipos

Os dois principais sistemas utilizados para a classificação dos transtornos psiquiátricos são a Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10), da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993) e o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV), da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 1994). Esse último é o utilizado como critério diagnóstico operacional na maioria das pesquisas científicas em TDAH, incluindo o presente trabalho.

O DSM-IV apresenta nove sintomas clínicos de desatenção e outros nove sintomas de hiperatividade/ impulsividade como sendo característicos do indivíduo com TDAH (Anexo 1). O diagnóstico é confirmado pela presença de, no mínimo, seis desses nove sintomas de desatenção e/ou sintomas de hiperatividade/impulsividade. Se o paciente apresenta seis ou mais sintomas de desatenção, ele é caracterizado como do subtipo desatento; se apresentar seis ou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade, ele é caracterizado como do subtipo hiperativo/ impulsivo; e, por fim, se apresentar seis ou mais sintomas de desatenção e hiperatividade/ impulsividade, é caracterizado como do subtipo combinado. Por fim, os indivíduos que, no momento da consulta, apresentam alguns sintomas do TDAH, mas que não satisfazem todos os critérios do DSM-IV, enquadram-se no subtipo “*not otherwise specified*” (Faraone et al., 2006b).

1.3 – Neurobiologia e Etiologia

O conhecimento emergente sobre a etiologia e fisiopatologia do TDAH deve levar a um melhor entendimento da neurobiologia do transtorno. Estudos de neuroimagem e neuropsicológicos têm fornecido muitas evidências de que pacientes com TDAH possuem anormalidades na estrutura e função cerebrais. Em estudo realizado por Valera et al. (2007), as regiões mais freqüentemente afetadas e que apresentaram as maiores diferenças foram o cerebelo, o corpo caloso, córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, assim como o volume cerebral total e direito. Um estudo prévio realizado por Seidman et al. (2006) já havia sugerido que adultos com TDAH têm em média uma pequena redução na massa cinzenta cortical, bem como no volume do córtex cingulado anterior e pré-frontal. Estes resultados são consistentes com estudos de crianças, sugerindo que o TDAH é mediado por déficits em regiões cerebrais envolvidas na atenção e no controle executivo (Valera et al., 2007). Muitas dessas regiões estão envolvidas no processamento da atenção, controle executivo, memória do trabalho e outras funções cognitivas.

O TDAH é um transtorno complexo e multifatorial, causado pela confluência de muitos fatores de risco genéticos e ambientais, cada um tendo um pequeno efeito sobre o aumento de vulnerabilidade ao transtorno. Esta visão multifatorial do TDAH é consistente com a heterogeneidade observada em sua fisiopatologia e expressão clínica e sugere que são necessárias múltiplas linhas de pesquisa a fim de entender os mecanismos que levam ao transtorno (Faraone, 2006). Os principais fatores ambientais relatados na literatura envolvidos na etiologia do TDAH são o uso de álcool durante a gravidez, a exposição ao tabagismo também durante a gravidez e o baixo peso da criança ao nascer (Banerjee et al., 2007; Bhutta et al., 2002; Brookes et al., 2006; Langley et al., 2005), fatores estes que podem estar intimamente relacionados entre si.

Estudos realizados com gêmeos, famílias e adotados ajudaram a estimar o impacto da influência ambiental e genética sobre o TDAH. O TDAH apresenta uma herdabilidade de 76% (Faraone et al., 2005) e a ocorrência do transtorno em parentes de primeiro grau de pacientes é aproximadamente cinco vezes maior que em famílias controles (Epstein et al., 2000; Faraone et al., 2000). Entretanto, é

interessante salientar que o subtipo de TDAH de um paciente afetado dentro da família não prediz o subtipo de outro membro afetado na mesma família (Albayrak et al., 2008).

Os alvos mais visados para o estudo da genética molecular do TDAH têm sido genes da via das catecolaminas (sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico), em parte devido ao fato de que é o local de ação de psicoestimulantes usados no tratamento do TDAH (Greenhill, 2001). Um segundo grupo de alvos são genes envolvidos no desenvolvimento cerebral e do sistema nervoso (Roman et al., 2009). O entendimento da neurobiologia e da genética desses sistemas pode fornecer uma compreensão mais detalhada das características comportamentais observada no TDAH (Prince, 2008).

Modelos animais indicam que a dopamina (DA) e serotonina (5-HT) no córtex frontal funcionam com um importante papel na modulação da atenção e no controle de resposta (Ruotsalainen et al., 1997). Sagvolden et al (2005) propuseram que a hipofunção do sistema dopaminérgico resulta numa atenção deficiente, funções executivas deficientes e modulação prejudicada da atividade motora. A noradrenalina, por sua vez, desempenha um papel em algumas formas de TDAH através da disfunção do *locus coeruleus* (Posner & Petersen, 1990), região do tronco encefálico onde se concentra os corpos celulares da maioria dos neurônios noradrenérgicos (Arnsten et al., 1996; Park et al., 2005). Estudos fisiológicos em animais têm sugerido que o *locus coeruleus* funciona com maior papel na atenção (Aston-Jones et al., 1984). Existem evidências de que a noradrenalina está envolvida na modulação da atenção, memória do trabalho, inibição comportamental, planejamento e vigilância (Arnsten, 2006; Madras et al., 2005).

Uma revisão meta-analítica recente (Gizer et al., 2009) incluiu vários polimorfismos já analisados em pelo menos quatro estudos, em crianças com TDAH. Polimorfismos no *DAT1*, *DRD4*, *DRD5*, *5HTT*, *HTR1B* e *SNAP-25* apresentaram uma associação significativa com o transtorno. Outros genes analisados (*DBH*, *ADRA2A*, *TPH2* e *MAOA*) revelaram achados mais complexos, com heterogeneidade significativa entre os estudos, e que necessitam de investigações adicionais para explorar os potenciais moderadores da associação.

Alguns genes que contribuem para o TDAH em crianças podem não ser exatamente os mesmos que contribuem para o TDAH em adolescentes e/ou adultos (Thapar et al., 2007). Uma explicação seria a de que os genes podem se expressar diferencialmente ao longo do desenvolvimento. Uma segunda possibilidade está relacionada ao fato de que o padrão de comorbidades (coexistência de dois ou mais transtornos) difere entre crianças e adultos (Davidson, 2008).

1.4 Heterogeneidade fenotípica

Embora a heterogeneidade do TDAH já seja consideravelmente detalhada na própria classificação do transtorno em subtipos (conforme mencionado anteriormente), outras características como a associação com outros transtornos mentais (comorbidades) e características de personalidade também são relevantes.

1.4.1 – Comorbidades

Na amostra estudada na presente dissertação, a comorbidade psiquiátrica têm se mostrado como preditora de desfechos relevantes para a saúde mental dos pacientes. Por exemplo, pacientes com TDAH associado à depressão maior procuram tratamento mais cedo do que aqueles que não sofrem com esta comorbidade, e a oportunidade para um diagnóstico antecipado do TDAH naqueles sem depressão é usualmente perdida (Fischer et al., 2007).

Há evidências de que a maioria dos adultos portadores de TDAH (~80%) apresentam ao menos algum outro transtorno psiquiátrico associado ao longo da vida (Biederman et al., 1993; Kooij et al., 2001; McGough et al., 2005; Murphy & Barkley, 1996). As comorbidades mais comumente associadas ao TDAH em adultos são o transtorno de conduta, transtorno de oposição desafiante (TOD), transtorno de personalidade anti-social, transtorno de ansiedade, abuso ou dependência de álcool, nicotina e outras substâncias, e transtorno depressivo maior (Biederman et al., 2004; Downey et al., 1997; Kooij et al., 2001; McGough et al., 2005; Secnik et al., 2005; Wilens et al., 2004).

O padrão de comorbidades de cada paciente está relacionado, também, com a idade de início dos sintomas de TDAH. Em estudo realizado por Karam et al. (2009) na mesma amostra desse trabalho, os indivíduos com início precoce de TDAH (menos de 7 anos) apresentaram mais escores de hiperatividade e TOD em comparação aos indivíduos de início tardio do transtorno (entre 7 e 12 anos). Outro dado interessante é que o diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizado é mais freqüente em indivíduos que possui início tardio do TDAH.

As evidências mostradas acima indicam que as comorbidades podem ser relevantes para os estudos genéticos já que podem resultar de diferentes fatores de suscetibilidade (Albayrak et al., 2008). Além disso, considerar o efeito da comorbidade sobre a associação do TDAH com um dado gene permite um maior controle estatístico sobre os fatores que poderiam influenciar a associação.

1.4.2 – Personalidade

Uma das perspectivas abertas pelos estudos de associação do tipo caso-controle é a exploração de fenótipos intermediários entre o efeito do gene e o transtorno mental. Na genética psiquiátrica, o conceito mais utilizado para essas características intermediárias é o de endofenótipo, definido como um fenótipo mais proximal à etiologia biológica de um transtorno clínico do que seus sinais e sintomas e influenciados por um ou mais dos mesmos genes de suscetibilidade do transtorno (Almasy & Blangero, 2001; Gottesman & Gould, 2003; Skuse, 2001). A identificação de endofenótipos seria potencialmente útil para minimizar a perda de poder estatístico gerada pela heterogeneidade fenotípica de um transtorno. Nessa perspectiva, as dimensões de personalidade têm sido consideradas como um possível endofenótipo para o TDAH (Lynn et al., 2005).

Variáveis de personalidade são bastante estudadas em transtornos psiquiátricos. O Inventário do Temperamento e Caráter (TCI), descrito por Cloninger et al. (1993) descreve um modelo psicobiológico da estrutura e desenvolvimento da personalidade que leva em conta dimensões do temperamento e do caráter. Este modelo será considerado na presente dissertação porque foi delineado tendo em conta a genética e a neurobiologia. O questionário aplica 240 questões verdadeiro/

falso a fim de descrever detalhadamente quatro dimensões de temperamento (Procura de Novidades, Evitação de Danos, Dependência de Recompensa e Persistência) e três dimensões do caráter (Auto-direcionamento, Auto-transcendência e Cooperatividade) (Tabela 01). Cada um dos quatro itens de temperamento tem herdabilidade em torno de 50% a 65%. Neste modelo, foi sugerido ainda que as dimensões de caráter seriam fracamente herdáveis e dependentes do aprendizado social do indivíduo

Salgado et al. (2009), estudando a mesma amostra da presente dissertação, demonstraram que os diferentes subtipos de TDAH em adultos são caracterizados por diferenças importantes nos escores de TCI. Por exemplo, pacientes do subtipo combinado do TDAH apresentaram escores mais elevados em Procura de Novidades e mais baixos em Cooperatividade, quando comparados aos pacientes do subtipo desatento. Além disso, maior índice de desatenção foi associado com escores mais baixos em Auto-Direcionamento e maior em Evitação de Danos; e índices maiores de hiperatividade/ impulsividade correlacionaram-se positivamente com Procura de Novidades e Persistência. Essas associações ocorreram da mesma forma em homens e mulheres.

Tabela 01. Descrição abreviada das características avaliadas pelo Inventário do Temperamento e Caráter - TCI (Cloninger et al., 1993).

| Inventário do Temperamento e Caráter | |
|--|--|
| <u>Variáveis de Temperamento</u> | <u>Variáveis de Caráter</u> |
| → Procura de Novidades | → Auto-direcionamento |
| excitabilidade exploratória vs. rigidez impulsividade vs. reflexão extravagância vs. reserva desorganização vs. organização | responsável vs. censurável objetivo vs. não objetivo desenvoltura vs. apatia maleável vs. contendedor |
| → Evitação de Danos | → Auto-transcendência |
| aflição antecipatória vs. otimismo medo do incerto vs. confiança timidez vs. extroversão cansaço e debilidade vs. vigor | esquecido vs. atento identificação transpessoal aceitação espiritual vs. materialismo |
| → Dependência de Recompensa | → Cooperatividade |
| sentimentalidade vs. insensibilidade dedicação vs. desinteresse dependência vs. independência | aceitação social vs. intolerância empatia vs. desinteresse social utilidade vs. inutilidade compaixão vs. espírito vingativo puro e generoso vs. egoísta |
| → Persistência | |
| persistência vs. indeterminação | |

1.5 – O gene *ADRA2A*

Na revisão meta-analítica de Gizer et al. (2009) mencionada anteriormente, um dos genes que apresentaram evidências de uma heterogeneidade significativa é o Receptor Adrenérgico Alfa-2A (*ADRA2A*). No contexto de uma meta-análise, quando nos vários estudos analisados existem diferenças quanto ao desenho de experimento, conduta de diagnóstico, características dos participantes, intervenções, exposições etc, tal diversidade é comumente referida como heterogeneidade clínica ou metodológica (ou simplesmente heterogeneidade), e pode ou não ser responsável por discrepâncias observadas nos resultados dos estudos (Higgins & Thompson, 2002). Quando é observada heterogeneidade em uma meta-análise, está subentendida a necessidade de realização de investigações adicionais buscando a explicação para a discrepância nos resultados.

Os três tipos principais de receptores adrenérgicos são o alfa-1, alfa-2 e beta, e são classificados com base nos padrões de ligação ao neurotransmissor e nas propriedades fisiológicas, sendo que cada um deles têm pelo menos três subtipos. Para os receptores alfa-2, os três subtipos identificados foram o alfa-2A, alfa-2B e alfa-2C (Bylund, 2005). Cada um dos subtipos do receptor adrenérgico alfa-2 é específico na distribuição em tecidos e células, padrão ontogenético, regulação e funções fisiológicas (Shishkina & Dygalo, 2002). O receptor adrenérgico alfa-2, particularmente o subtipo alfa-2A, é uma proteína chave no controle do sistema que regula atenção, vigilância e memória (Maestu et al., 2008). Os receptores adrenérgicos alfa-2A são acoplados à proteína-G, mediando outras importantes respostas fisiológicas, particularmente no sistema cardiovascular e sistema nervoso central, e dessa forma participam diretamente ou indiretamente em todos os aspectos do estresse e excitação, incluindo funções cognitivas, respostas cardiovasculares e efeitos metabólicos (Lafontan & Berlan, 1993). Desta forma, há evidências de que, dos vários tipos de receptores alfa-2 no cérebro, o mais promissor para estudos no TDAH seria o *ADRA2A*.

O gene *ADRA2A* está localizado na região cromossômica 10q24-26 (Lario et al., 1997), sendo expresso em muitas áreas do cérebro. Trata-se do receptor adrenérgico mais prevalente no córtex pré-frontal (Arnsten et al., 1996), uma das

regiões cerebrais que apresentam diferenças entre indivíduos com TDAH e pessoas sem o transtorno. Lesões no córtex pré-frontal podem resultar em comportamento desinibido, aumento da atividade motora, atenção debilitada e habilidade diminuída para inibir estímulos distrativos (Southwick et al., 1999).

Vários polimorfismos já foram estudados no gene *ADRA2A*, três dos quais figuram entre os mais descritos na literatura em TDAH (Figura 1). Um deles é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) -1291 C>G (rs1800544, também conhecido como *MspI*), que cria um sítio de restrição para enzima *MspI* na região promotora do gene, e que foi identificado por Lario et al. (1997). Os outros dois polimorfismos são o -262 G>A (rs1800545, *HhaI*) e o 1780 C>T (rs553668, *DraI*) – identificados por Park et al. (2005) e Hoehe et al., (1988), respectivamente. Esses polimorfismos podem ser considerados os mais importantes do gene *ADRA2A*, pois, conforme estudo realizado por Kurnik et al. (2006), as três principais famílias de haplótipos do gene *ADRA2A* podem ser caracterizadas por esses 3 marcadores, mostrados na Figura 1. Não há evidências de efeitos funcionais diretos destes polimorfismos do *ADRA2A* (Kurnik et al., 2006; Park et al., 2005).

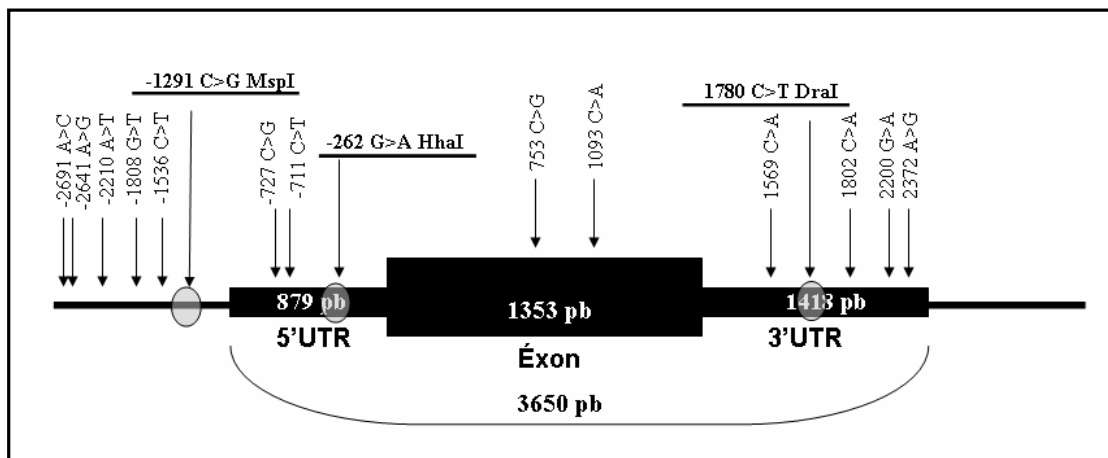


Figura 1. Estrutura detalhada do gene *ADRA2A* (3650pb) e alguns dos polimorfismos já detectados tanto na região codificadora quanto nas regiões flangeadoras do gene. Os três polimorfismos sublinhados e em negrito foram analisados no presente estudo e caracterizam as três principais famílias de haplótipos do gene *ADRA2A*.

Estudos prévios (Comings et al., 1999; Park et al., 2005; Roman et al., 2003; Roman et al., 2006; Schmitz et al., 2006; Stevenson et al., 2005) avaliaram a associação entre *ADRA2A* e TDAH na infância, sugerindo um papel do polimorfismo *MspI* -1291 C>G na suscetibilidade para o transtorno. No entanto, outros estudos não confirmaram a associação entre o mesmo e o TDAH (Cho et al., 2008a; Deupree et al., 2006; Wang et al., 2006; Xu et al., 2001). Outro estudo realizado recentemente (Da Silva et al., 2008) encontrou associação do polimorfismo supracitado com uma melhora dos sintomas nos indivíduos do subtipo desatento do TDAH, portadores do alelo G, e que estavam sob tratamento com metilfenidato. Este achado corrobora os dados encontrados por Polanczyk et al. (2007b).

Outros dois SNPs no gene *ADRA2A*, o *DraI* 1780 C>T (rs553668) na região 3' não-traduzida (3' UTR – *untranslated region*) e o *HhaI* -262 G>A (rs1800545) na região 5' UTR têm sido estudados em outras populações e foram identificados por Hoehe et al (1988) e Park et al. (2005), respectivamente. Em dois estudos (Park et al., 2005; Waldman et al., 2006) foi verificada transmissão preferencial do alelo T do polimorfismo *DraI* para crianças portadoras do TDAH. Entretanto, Cho et al. (2008a) encontraram na sua amostra transmissão preferencial do alelo C deste mesmo polimorfismo. Outros dois estudos (Deupree et al., 2006; Wang et al., 2006) não encontraram transmissão preferencial de nenhum dos alelos do *DraI*. Dos estudos realizados com o polimorfismo *HhaI* (Deupree et al., 2006; Park et al., 2005; Waldman et al., 2006), nenhum encontrou transmissão preferencial de nenhum dos alelos. É importante salientar que todos esses estudos foram realizados em crianças. Em adultos, até o presente momento, não há dados a respeito da possível relação dos polimorfismos supracitados e o TDAH.

Capítulo 2 – JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

2.1 – Justificativas

O TDAH é um transtorno comum em crianças e adultos, com impacto importante na vida dos indivíduos, e está associado com uma vida escolar e profissional irregular, prejuízo nas relações sociais e econômicas, predispondo o indivíduo a um desempenho abaixo do seu potencial. Diante disso, é fundamental o estudo das bases biológicas da doença, a fim de poder esclarecer e tentar produzir conhecimento para melhorar a vida dos indivíduos acometidos pelo transtorno.

Os estudos sobre o papel do gene *ADRA2A* no TDAH apresentam resultados conflitantes. Além disso, há uma carência absoluta de resultados em pacientes adultos. Portanto, é necessária a realização de um estudo de associação entre polimorfismos deste gene com o TDAH em uma amostra de adultos, e tais resultados devem também tentar esclarecer as razões da heterogeneidade observada em Gizer et al. (2009), e o motivo das inconsistências nos estudos de associação entre *ADRA2A* e TDAH.

2.2 – Objetivos

2.2.1 – Geral

Estudar a associação entre polimorfismos no gene *ADRA2A* com o TDAH e variáveis relacionadas em adultos, tentando identificar possíveis fatores explicativos da heterogeneidade já relatada para essa associação em amostras de crianças.

2.2.2 – Específicos

a. – Investigar a possível associação dos polimorfismos *MspI* -1291 C>G (rs1800544) na região promotora, *HhaI* -262 G>A (rs1800545) na região 5' UTR e *DraI* 1780 C>T (rs553668) na região 3' UTR no gene *ADRA2A* com o TDAH em uma amostra de adultos.

b. – Investigar a possível associação dos polimorfismos supracitados no gene *ADRA2A* com fatores associados ao TDAH (como presença de comorbidades e características de personalidade da amostra), a fim de se detectar possíveis elementos relacionados com a heterogeneidade descrita na associação entre o gene e o transtorno.

c. – Estimar haplótipos derivados dos três polimorfismos do gene *ADRA2A* e verificar se existe alguma influência no TDAH e seus fatores associados.

Capítulo 3 – MANUSCRITO EM PREPARAÇÃO

**Título: *ADRA2A* polymorphisms and adult
ADHD: Possible mediating effect of personality**

**ADRA2A polymorphisms and adult ADHD: Possible mediating effect of
personality**

Caio Cesar Silva de Cerqueira¹; Evelise Regina Polina¹; Verônica Contini¹; Francine Zanchetta Coelho Marques¹; Eugênio Horácio Grevet²; Carlos Alberto Iglesias Salgado²; Paula O. G. da Silva²; Felipe A. Picon²; Paulo Belmonte-de-Abreu^{2,3}; Claiton Henrique Dotto Bau^{1, 2}.

¹Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Adult ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence: Dr. Claiton Henrique Dotto Bau, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Caixa Postal:15053, CEP:91501-970, Porto Alegre, RS, Brazil. Email: claiton.bau@ufrgs.br

Telephone: (5551) 3308-6718

Fax: (5551) 3308-7311

Abstract

Several studies tested for the association between polymorphisms in the *ADRA2A* gene and childhood ADHD. However, a meta-analysis of these results pointed to a significant heterogeneity, raising the need for explanatory studies. Since one possible source could be the effect of other relevant clinical characteristics, we studied three polymorphisms in the *ADRA2A* gene (-1291 C>G – *MspI*; -262 G>A – *HhaI*; 1780 C>T - *DraI*) in 403 adult patients with ADHD and 232 controls assessed in relation to comorbidity and personality characteristics. The diagnosis followed DSM-IV criteria, and personality dimensions were evaluated with the Temperament and Character Inventory (TCI). There were no significant differences in allele and genotype frequencies between cases and controls. However, carriers of the *MspI* G allele presented lower scores in harm avoidance, and carriers of the *DraI* T allele had more novelty seeking and less harm avoidance and persistence. Additionally, the haplotype carrying the G-G-T alleles (*MspI* – *HhaI* - *DraI*) was associated with lower scores in harm avoidance and persistence and higher in novelty seeking compared with other haplotypes. These findings suggest that the conflicting findings obtained in association studies between *ADRA2A* polymorphisms and ADHD might be related to the temperament profiles, and support additional studies addressing these effects in larger samples.

Keywords: Harm Avoidance, Heterogeneity, Novelty Seeking, Persistence, Personality and Temperament.

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a multifactorial disorder with heritability of 76% [13], and worldwide prevalence estimated as 5.29% among children [35] and 2.5% in adults [46]. The significant heritability and public health relevance of the disorder have thus stimulated genetic linkage and association studies.

A recent meta-analytic review [18] included all polymorphisms analyzed in at least four studies in childhood ADHD. Polymorphisms in *DAT1*, *DRD4*, *DRD5*, *5HTT*, *HTR1B*, and *SNAP25* presented significant associations. A few other genes revealed more complex findings, with significant heterogeneity among studies, indicating the need for further investigation. One of such genes is the adrenergic alpha-2A receptor gene (*ADRA2A*), located on chromosome 10q24-q26 [26]. This gene has been a candidate in ADHD because it is the most prevalent noradrenergic receptor in the prefrontal cortex [6, 34]. There are strong evidences that adequate noradrenergic function is necessary for optimal function of the prefrontal cortex, which is important for attention control [4, 5].

Three *ADRA2A* polymorphisms were included in the meta-analysis of Gizer et al. [18] and were the focus of most association studies. The most intriguing findings are related with the *DraI* polymorphism (1780 C>T – rs553668). Park et al. [34] verified preferential transmission of the T allele for children with ADHD. Nevertheless, Cho et al. [9] found preferential transmission of the C allele. Other two studies [12, 50] did not find any association. The meta-analysis of Gizer et al. [18] revealed a significant heterogeneity in these findings.

The -1291 C>G (rs1800544, usually known as *MspI*) has been associated with ADHD, subtypes or dimensions of the disorder [34, 38, 39, 43, 47], although some studies did not sustain this association [9, 12, 50, 51]. The results of the meta-

analysis point to a non-significant result for allele *MspI* G allele with eleven studies pooled. Finally, there is no evidence of association with the *HhaI* polymorphism (-262 G>A – rs1800545) [12, 34].

Considering that there is no compelling evidence regarding functional effects of these polymorphisms, haplotype analyses may provide additional information. However, few haplotype studies were performed until now. In the Park et al. [34] study, the haplotype G-G-T (*MspI* – *HhaI* - *DraI*) was considered as the ADHD risk and the haplotype C-G-C offered reduced risk to ADHD. However, Deupree et al. [12] reported that the risk haplotype was the C-G-C, and the protective haplotype was the C-G-T. It is noteworthy that all mentioned studies were performed in children. In a sample of adults, to the best of our knowledge, there is no information on the possible association of these polymorphisms and ADHD. In addition, there is lack of information regarding possible sources of heterogeneity among studies, such as the putative role of comorbidities and personality.

This study investigated the effect of these three polymorphisms in the *ADRA2A* gene (-1291 C>G *MspI*, -262 G>A *HhaI* and 1780 C>T *DraI*) in ADHD and assessed the effects of comorbidity and personality dimensions in a search for characteristics that could explain the heterogeneity observed in the meta-analysis of Gizer et al. [18].

Materials and methods

Recruitment and diagnosis

The study recruited patients from the adult ADHD outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (a major teaching hospital in Southern Brazil). Subjects included in this investigation were Brazilians of European descent, 18 years or older, fulfilling diagnostic criteria for DSM-IV ADHD [2]. Exclusion criteria were the

presence of significant neurological disease that might affect cognition, like epilepsy, sequelae of cerebrovascular accidents and degenerative disorders, current or past history of psychosis or dementia and estimated $IQ \leq 70$ [22].

The diagnostic procedures for ADHD followed the DSM-IV criteria [2] using the Portuguese version of K-SADS-E [33] assessing present and worst lifetime episodes of DSM-IV psychiatric disorders in children [1], adapted for adulthood symptoms [19] with the adjustment of symptom onset to age 12 or earlier instead of 7 as reported by others, because of operational advantages and diagnostic reliability [3, 7, 37]. The severity of current ADHD and oppositional defiant symptoms was assessed by the Swanson, Nolan, and Pelham scale – version IV (SNAP-IV) [48]. Axis I psychiatric comorbidities were evaluated using the SCID-IV-R structured interview system [14]. The diagnoses of conduct and anti-social personality disorder were obtained using the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) [45].

Temperament and character dimension scores were assessed by the Temperament and Character Inventory (TCI) [11], validated to Portuguese [16]. The TCI employs a list of 240 sentences to be read and rated as true/false. The instrument comprises 4 temperament dimensions (novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence) and 3 character dimensions (self-directedness, cooperativeness and self-transcendence) [11]. Among adults with ADHD, the combined subtype was associated with higher scores in novelty seeking and lower scores in cooperativeness than the inattentive subtype. Higher inattention scores were associated with decreased self-directedness and increased harm avoidance, whereas higher hyperactivity/impulsivity scores correlated positively with novelty seeking and persistence [41].

Previous studies have already provided a more detailed phenotypic characterization of the sample, in terms of comorbidity [15, 20], cognition [21], and personality [41].

Participants and study samples

The patients sample included 403 adult Brazilians of European descent, from the ADHD adult outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The average age was 34 years old, 48.2% are females and 51.8% males. They were classified in the combined subtype (54.8%), inattentive subtype (39.4%) or hyperactive/ impulsive subtype (5.8%).

The control sample (n=232) was designed to be non-screened, representative of the gene frequencies in Porto Alegre. All subjects (patients and controls) signed an informed consent approved by the Ethics Committees of the Hospital and the Federal University of Rio Grande do Sul.

Laboratory methods

The DNA was extracted by a salting out method [25]. The polymorphism *MspI* (rs1800544) in the ADRA2A gene was amplified with PCR conditions adapted from Lario et al. [26] and Lima et al. [27], followed by digestion with *MspI* and genotyping in a 10% polyacrylamide gel stained with ethidium bromide. The other two polymorphisms (*HhaI* - rs1800545 and *DraI* - rs553668) were amplified using the primers and conditions suggested for the TaqMan allelic discrimination system (Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System).

Statistical analysis

The genotype, allele and haplotype frequency comparisons between ADHD patients and controls and analysis on other categorical variables were performed with the chi-square test. Continuous variables were analyzed by ANOVA. Linkage disequilibrium and haplotype estimation comprising the -1291 C>G (*MspI*), -262 G>A (*HhaI*) and 1780 C>T (*DraI*) polymorphisms were performed with the MLOCUS program [28, 29]. Potential confounders (demographic characteristics, IQ, ADHD subtype, comorbidities, temperament profiles) were included as covariates using a statistical definition (association with both the study factor and outcome for a $p \leq 0.20$) [32].

Results

The genotype and haplotype frequencies of the *ADRA2A* polymorphisms in ADHD patients and controls are shown in the Table 1. Both groups were in Hardy-Weinberg equilibrium for all polymorphisms (*MspI* - controls: $\chi^2 = 0.221$; $p = \text{NS}$; patients: $\chi^2 = 0.995$; $p = \text{NS}$); (*HhaI* - controls: $\chi^2 = 0.236$; $p = \text{NS}$; patients: $\chi^2 = 2.489$; $p = \text{NS}$); (*DraI* - controls: $\chi^2 = 0.138$; $p = \text{NS}$; patients: $\chi^2 = 1.854$; $p = \text{NS}$). No significant differences in allele and genotype frequencies of the *MspI* and *DraI* polymorphisms were found between patients and controls in this study. Genotypes of the *HhaI* polymorphism revealed a slight difference, but we did not consider it as conclusive considering the very small frequency of the AA genotype. In addition, no associations were observed between *ADRA2A* genotypes and frequent comorbidities (conduct disorder, oppositional defiant disorder, antisocial personality disorder, generalized anxiety disorder, major depressive disorder, alcohol abuse and dependence and nicotine use). The pairwise linkage disequilibrium for patients with ADHD were as follows: *MspI* / *HhaI* - $D' = 1.00$, $r^2 = 0.24$, $p < 0.001$; *MspI* / *DraI* -

$D'=0.98$, $r^2=0.53$, $p<0.001$; *Hhal* / *Dral* - $D'=1.00$, $r^2=0.03$, $p<0.001$. Equivalent results were obtained in the control group.

Considering the small number of patients with homozygous genotypes for the less frequent alleles, the comparisons regarding personality dimensions were performed between carriers (homozygotes plus heterozygotes) vs. non-carriers of the rare alleles (Table 2). Carriers of the *MspI* G allele presented lower scores in harm avoidance ($F=4.61$; $p=0.032$), and carriers of the *Dral* T allele had more novelty seeking ($F=4.56$; $p=0.033$), less harm avoidance ($F=4.25$; $p=0.040$), and less persistence ($F=4.73$; $p=0.030$). There were no significant differences in temperament scores regarding the *Hhal* polymorphism, and among character dimension scores and genotypes (data not shown).

Considering a previous report implicating the rare alleles of the *MspI* and *Dral* polymorphisms and the common allele of *Hhal* polymorphism with ADHD [34], we compared carriers and non carriers of the G-G-T (*MspI* – *Hhal* - *Dral*) haplotype regarding temperament scores. The haplotype carrying the G-G-T alleles was associated with lower scores in harm avoidance ($F=4.12$; $p=0.043$), lower scores in persistence ($F=4.29$; $p=0.039$), and higher in novelty seeking ($F=4.13$; $p=0.043$) compared with others haplotypes (Table 2).

Discussion

The results of this study of adults with ADHD are consistent with those obtained in children samples, suggesting that the *ADRA2A* polymorphisms might have a complex, indirect influence in ADHD. More important, these findings provide a potential explanation for the heterogeneity observed in the meta-analysis of Gizer et al. [18] for the *Dral* results. *ADRA2A* gene polymorphisms were associated with

personality traits that are frequently described in externalizing behavioral traits (higher novelty seeking and lower harm avoidance scores).

In addition to the significant heterogeneity observed in the ADHD findings [18], *ADRA2A* polymorphisms have been associated in previous studies with different phenotypes such as tobacco smoking [23, 36] and suicide behavior [17, 44]. A potential explanation to these findings is that the gene may be related to an intermediate phenotype related to all these characteristics. Personality dimensions have been previously considered as candidate endophenotypes for ADHD [30] and other psychiatric traits such as aggression and suicidal behavior [8, 40, 42]. Considering the significant heritability of temperament [24] and its strong association with ADHD [10, 41], temperament may mediate gene effects in the disorder. If this hypothesis is true, the presence of association between *ADRA2A* and ADHD and other psychiatric disorders or comorbidities would vary according to the temperament profile of the sample.

Mäestu et al. [31] applied the NEO Personality Inventory in Estonian Children and verified an association between the GG genotype in the *MspI* polymorphism with significantly higher scores on depression and significantly lower scores on morality and orderliness compared to subjects with CC and CG genotypes. Tsai et al. [49] failed to detect association between the *MspI* polymorphism with Cloninger's temperament dimensions in a sample of healthy Han Chinese adults. However, differences in genes frequencies, sample or culture profile might explain the discordance between the present findings and those of Tsai et al. [49]. Taken together, these findings raise the need for more integrative studies with simultaneous assessment of *ADRA2A* polymorphisms, ADHD diagnosis and personality dimensions.

A clear limitation of this study is that other sources of heterogeneity might explain the conflicting findings and heterogeneity observed by Gizer et al. [18]. For example, sample characteristics regarding ADHD subtype, referral bias, comorbidity and the age group (children x adults) may be related to different genetic and environmental risk factors and personality profiles. In addition, these findings are only valid for this sample of adult patients from Brazil. Unfortunately, the control group was not characterized in terms of personality. The strengths of this study lie in being the first with adult patients, especially considering the relatively large sample size and on the detailed phenotypic characterization of the sample in terms of comorbidity [15, 20], cognition [21], and personality [41] that were considered as potential covariates. Another reassuring point is that allelic frequencies in all three polymorphisms were similar to those reported in other European-derived samples from North America [12, 34]. Considering that the findings concerning the G-G-T haplotype resemble the *Dral* results, it is possible to suggest that the haplotype effect can be ascribed to the *Dral* polymorphism, as previously suggested by Cho et al. [9].

In conclusion, this study provides suggestive evidence that the association between *ADRA2A* gene polymorphisms and temperament dimensions could account for the conflicting results of association studies of *ADRA2A* and ADHD observed in children with ADHD. Future genetic studies in children and adults with ADHD should include the analysis of personality variables.

Acknowledgements

Thanks are due to Aline Fischer, Christiane Garcia, Nyvia O. Sousa, Felipe A. Picon, Gregory D. Zeni and Eduardo Vitola for help in the sample collection of ADHD patients. This research was supported by Institutos do Milênio, CNPq, FAPERGS, PRONEX, Decit/ SCTIE/ MS.

References

- [1] 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* 2000; 39(1):49-58.
- [2] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington, DC. 1994.
- [3] Applegate B; Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(9):1211-1221.
- [4] Arnsten AF. Development of the cerebral cortex: XIV. Stress impairs prefrontal cortical function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(2):220 –222.
- [5] Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11):1377-1384.
- [6] Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(5):448-455.
- [7] Barkley R, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(9):1204-1210.
- [8] Baud P. Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133C(1):34-42.
- [9] Cho SC, Kim JW, Kim BN, Hwang JW, Park M, Kim SA, Cho DY, Yoo HJ, Chung US, Son JW, Park TW. Possible association of the alpha-2A-adrenergic receptor

- gene with response time variability in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(6):957-963.
- [10] Cho SC, Hwang JW, Lyoo IK, Yoo HJ, Kim BN, Kim JW. Patterns of temperament and character in a clinical sample of Korean children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62(2):160-166.
- [11] Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(12):975-990.
- [12] Deupree JD, Smith SD, Kratochvil CJ, Bohac D, Ellis CR, Polaha J, Bylund DB, UNMC Collaborative ADHD Research Team. Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B(8):877-884.
- [13] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11):1313–1323.
- [14] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition (SCID I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York: Biometric Research Department, New York State. Psychiatric Institute. 1998.
- [15] Fischer AG, Bau CHD, Grevet EH, Salgado CA, Victor MM, Kalil KL, Sousa NO, Garcia CR, Belmonte-de-Abreu P. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res* 2007; 41(12):991-996.
- [16] Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger – validação da versão em Português. *Rev Psiq Clínica* 1999; 26:363–376.

- [17] Fukutake M, Hishimoto A, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Shirakawa O, Maeda K. Association of alpha2A-adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(6):1428-1433.
- [18] Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate genes studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126(1):51-90.
- [19] Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer A, Victor MM, Garcia C, de 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* 2005; 63(2A):307-310.
- [20] Grevet EH, Bau CHD, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(5):311-319.
- [21] Kalil KL, Bau CH, Grevet EH, Sousa NO, Garcia CR, Victor MM, Fischer AG, Salgado CA, Belmonte-de-Abreu P. Smoking is associated with lower performance in WAIS-R Block Design scores in adults with ADHD. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(4):683-688.
- [22] Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis, D. WAIS-R as a neuropsychological instrument. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1991.
- [23] Karahalil B, Coskun E, Emerce E. ADRA2A polymorphism and smoking in a Turkish population. *Toxicol Ind Health* 2008; 24(3):171 -176.
- [24] Keller MC, Coventry WL, Heath AC, Martin NG. Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. *Behav Genet* 2005; 35(6):707- 721.

- [25] Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991; 19(19):5444.
- [26] Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet* 1997; 51(2):129-130.
- [27] Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56(6):757-765.
- [28] Long JC, Williams RC, Urbanek M. An E-M algorithm and testing strategy for multiple locus haplotypes. *Am J Hum Genet* 1995; 56:799-810.
- [29] Long, JC. Multiple Locus Haplotype Analysis, version 3.0. Software and documentation distributed by the author. Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, 4909 Buhl Bldg., Ann Arbor, MI 4819-0618; 1999.
- [30] Lynn DE, Lubke G, Yang M, McCracken JT, McGough JJ, Ishii J, Loo SK, Nelson SF, Smalley SL. Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5):906-913.
- [31] Maestu J, Allik J, Merenakk L, Eensoo D, Parik J, Veidebaum T, Harro J. Associations between an alpha 2A adrenergic receptor gene polymorphism and adolescent personality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(4):418-423.
- [32] Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993; 1:923-36.
- [33] Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria

da infância, versão epidemiológica. 1 ed. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP. 1995.

- [34] Park L, Nigg JT, Waldman ID, Nummy KA, Huang-Pollock C, Rappley M, Friderici KH. Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry* 2005; 10(6):572-580.
- [35] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LAI. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6):942-948.
- [36] Prestes AP, Marques FZ, Hutz MH, Roman T, Bau CH. Tobacco smoking and the ADRA2A C-1291G polymorphism. *J Neural Transm* 2007; 114(11):1503-1506.
- [37] Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9(3):212-218.
- [38] Roman T, Polanczyk GV, Zeni C, Genro JP, Rohde LA, Hutz, MH. Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11(1):8-10.
- [39] Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 120B(1):116-120.
- [40] Roy A. Family history of suicide and neuroticism: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002; 110(1):87-90.
- [41] Salgado CA, Bau CH, Grevet EH, Fischer AG, Victor MM, Kalil KL, Sousa NO, Garcia CR, Belmonte-de-Abreu P. Inattention and hyperactivity dimensions of

ADHD are associated with different personality profiles. *Psychopathology* 2009; 42(2):108-12.

- [42] Savitz JB, Cupido CL, Ramesar RS. Trends in suicidology: personality as an endophenotype for molecular genetic investigations. *PLoS Med* 2006; 3(5):e107.
- [43] Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Rohde LA. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry* 2006; 60(10):1028-1033.
- [44] Sequeira A, Mamdani F, Lalovic A, Anguelova M, Lesage A, Seguin M, Chawky N, Desautels A, Turecki G. Alpha 2A adrenergic receptor gene and suicide. *Psychiatry Res* 2004; 125(2):87-93.
- [45] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(20S):22–33.
- [46] Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194(3):204-211.
- [47] Stevenson J, Langley K, Pay H, Payton A, Worthington J, Ollier W, Thapar A. Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(10):1081-1088.
- [48] Swanson JM. *School-based assessments and interventions for ADD students*. Irvine, CA: KC Publishing. 1992.

- [49] Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. *Am J Med Genet* 2001; 105(1):96-98.
- [50] Wang B, Wang Y, Zhou R, Li J, Qian Q, Yang L, Guan L, Faraone SV. Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention deficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B(2):130-134.
- [51] Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, Barr CL. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet* 2001; 105(2):159-162.

Table 1. ADRA2A genotype and haplotype frequencies in adult patients with ADHD and controls.

| | Cases (N=403) | | Controls (N=232) | | X ² | p |
|-----------------------|---------------|------|------------------|------|----------------|---------|
| | N | % | N | % | | |
| <i>MspI</i> -1291 C>G | | | | | | |
| CC | 191 | 47.4 | 104 | 44.8 | 0.729 | 0.695 |
| CG | 179 | 44.4 | 105 | 45.3 | | |
| GG | 33 | 8.2 | 23 | 9.9 | | |
| <i>HhaI</i> -262 G>A | | | | | | |
| GG | 326 | 80.9 | 175 | 75.4 | 7.147 | 0.028* |
| GA | 76 | 18.9 | 52 | 22.4 | | |
| AA | 1 | 0.2 | 5 | 2.2 | | |
| <i>DraI</i> 1780 C>T | | | | | | |
| CC | 257 | 63.8 | 163 | 70.3 | 3.158 | 0.206 |
| CT | 135 | 33.5 | 62 | 26.7 | | |
| TT | 11 | 2.7 | 7 | 3.0 | | |
| Haplotypes | | | | | | |
| C-G-C | 559 | 69.4 | 310 | 66.9 | 18.875 | 0.002** |
| G-G-T | 155 | 19.2 | 71 | 15.3 | | |
| G-A-C | 78 | 9.7 | 59 | 12.8 | | |
| G-G-C | 12 | 1.5 | 18 | 3.9 | | |
| C-G-T | 2 | 0.2 | 3 | 0.5 | | |
| G-A-T | 0 | 0.0 | 3 | 0.6 | | |
| Total (N x 2) | 806 | 100 | 464 | 100 | | |

Allele frequencies: *MspI* - $\chi^2=0.536$, $p=0.464$; *HhaI* - $\chi^2=3.709$, $p=0.054$; *DraI* - $\chi^2=1.687$, $p=0.194$.

*When the analysis combine the rare AA genotypes with GA, the difference is not significant ($\chi^2=2.639$, $p=0.104$).

**When the analysis is restricted to haplotypes with frequencies higher than 5%, there are no significant differences ($\chi^2=5.044$, $p=0.080$)

Table 2. ADRA2A gene polymorphisms and haplotypes and temperament scores in patients with ADHD.

| | Temperament Dimensions* – mean (SD) | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| | NS | HA | RD | P |
| <i>MspI</i>-1291 C>G | | | | |
| CC (n=183) | 23.8 (6.6) | 20.6 (6.9) | 15.7 (7.7) | 4.4 (1.9) |
| CG (n=175) | 24.9 (6.0) | 19.3 (6.9) | 14.4 (4.4) | 4.3 (1.9) |
| GG (n=33) | 24.9 (5.8) | 18.4 (6.4) | 17.4 (17.4) | 4.1 (1.8) |
| p (CCxCGxGG) | 0.304 | 0.081 | 0.069 | 0.874 |
| p (CCxCG+GG) | 0.129 | 0.032 | 0.269 | 0.666 |
| <i>HhaI</i>-262 G>A | | | | |
| GG (n=314) | 24.4 (6.4) | 19.9 (7.1) | 15.2 (6.6) | 4.2 (1.9) |
| GA (n=76) | 24.3 (5.7) | 19.6 (6.3) | 15.7 (11.8) | 4.7 (2.0) |
| AA (n=1) | 20.0 (-) | 16.0 (-) | 9.0 (-) | 4.0 (-) |
| p (GGxGAxAA) | 0.737 | 0.912 | 0.591 | 0.216 |
| p (GGxGA+AA) | 0.803 | 0.863 | 0.482 | 0.086 |
| <i>DraI</i> 1780 C>T | | | | |
| CC (n=248) | 23.8 (6.3) | 20.3 (6.8) | 15.3 (7.0) | 4.5 (1.9) |
| CT (n=132) | 25.4 (6.0) | 19.0 (7.2) | 15.3 (9.6) | 3.9 (1.8) |
| TT (n=11) | 25.0 (4.8) | 18.9 (5.9) | 13.4 (4.2) | 4.6 (1.6) |
| p (CCxCTxTT) | 0.097 | 0.116 | 0.563 | 0.039 |
| p (CCxCT+TT) | 0.033 | 0.040 | 0.618 | 0.030 |
| Haplotypes** | | | | |
| G-G-T (n=142) | 25.3 (5.9) | 19.0 (7.1) | 15.1 (9.3) | 4.0 (1.8) |
| Others (n=249) | 23.8 (6.4) | 20.3 (6.8) | 15.3 (7.0) | 4.5 (1.9) |
| F | 4.13 | 4.12 | 0.25 | 4.29 |
| p | 0.043 | 0.043 | 0.620 | 0.039 |

NS = Novelty Seeking; HA = Harm Avoidance; RD = Reward Dependence; P = Persistence.

* Adjusted for sex and age; 391 subjects were included in these analyses.

** Carriers of at least one G-G-T haplotype vs. other haplotype combinations.

Capítulo 4 – DISCUSSÃO

O artigo incluído na presente dissertação conta com uma discussão mais específica para os achados envolvendo cada um dos polimorfismos estudados. No presente tópico serão discutidos os aspectos gerais que servem como base para um melhor entendimento do tema.

Com o recente avanço nas pesquisas em genética humana molecular, tem surgido um número crescente de estudos sobre vários genes candidatos, com resultados negativos e positivos. Entretanto, os *odds ratios* (OR) reunidos para os genes aparentemente associados são muito baixos, entre 1,1 e 1,5 (Steinhausen, 2009). O fato de que esses efeitos são pequenos - e tendo em conta a elevada herdabilidade - corrobora com a idéia de que muitos genes de pequeno efeito contribuem para a vulnerabilidade genética ao TDAH (Steinhausen, 2009). Esta etiologia poligênica com um efeito pequeno de cada gene apresenta vários desafios para identificar os genes que individualmente conferem algum risco (Chakravarti, 1999; Lander & Schork, 1994; Risch & Merikangas, 1996; Risch, 2000). Os estudos moleculares também têm sugerido que os mesmos genes candidatos podem afetar vários transtornos e funções (efeito pleiotrópico) (Steinhausen, 2009). Dados esses desafios, os estudos de genes candidatos requerem amostras suficientemente grandes para alcançar um poder estatístico adequado e resultados replicáveis (Ioannidis et al., 2003).

Duas varreduras genômicas de ligação (Fisher et al., 2002; Loo et al., 2004) voltadas para o TDAH já mostraram um sinal positivo na região 10q26, onde se localiza o gene *ADRA2A*. Das cinco varreduras genômicas de associação (*GWAS*) já realizadas para o TDAH, nenhuma apresentou resultados significativos após a correção para múltiplos testes (Franke et al., 2009). Na recente meta-análise de estudos de associação de Gizer et al. (2009), que não incluiu as varreduras genômicas, foi observada uma heterogeneidade significativa envolvendo o polimorfismo *Dral* 1780 C>T nos quatro estudos analisados. O estudo de Park et al. (2005) foi responsável pela maior contribuição para a heterogeneidade encontrada. Com a remoção deste estudo na análise, a heterogeneidade desapareceu. No estudo de Park et al. (2005), o OR estimado na meta-análise foi de aproximadamente 2,5, enquanto que nos outros estudos o OR variou de 0,5 a 1. Essa diferença entre os estudos foi suficiente para provocar a heterogeneidade

observada. Os polimorfismos *MspI* -1291 C>G e *HhaI* -262 G>A, por sua vez, não foram associados ao TDAH e nem apresentaram evidências de heterogeneidade. Os autores da meta-análise finalizaram os resultados para o *ADRA2A* sugerindo a realização de estudos adicionais explorando fontes de heterogeneidade a fim de explicar os resultados encontrados. Tal heterogeneidade poderia ser explicada pelo efeito de variáveis moderadoras como sexo e idade (Grevet et al., 2006; Mick & Faraone, 2008), idade de início dos sintomas (Karam et al., 2009; Lasky-Su et al., 2007), bem como interações gene-gene (Asherson et al., 2007), perfis de personalidade (Lynn et al., 2005) e comorbidades (Fischer et al., 2007).

A heterogeneidade pode existir quando todos ou a maioria dos estudos numa meta-análise indicam a mesma direção do efeito do gene, mas com o tamanho do efeito diferindo entre estudos; ou também quando os resultados dos trabalhos estão em direções diferentes. Bailey (1987) sugeriu possíveis causas da heterogeneidade: (i) ao acaso; (ii) espúria, devido às diferentes escalas usada para medir um efeito de tratamento; (iii) devido às características do tratamento, o que pode ser investigado; (iv) devido às covariáveis em nível do paciente, as quais podem ser investigadas se o pesquisador possuir dados individuais dos pacientes; (v) inexplicável, se não houver nenhuma das razões acima; e (vi) características do desenho e conduta dos estudos sendo considerados. A partir dos estudos já publicados na literatura, é possível constatar que a personalidade, assim como as comorbidades em um transtorno, são características relevantes no TDAH (Albayrak et al., 2008; Fischer et al., 2007; Karam et al., 2009; Lynn et al., 2005; Salgado et al. 2009); e segundo os resultados do presente estudo, consideramos que os resultados de Gizer et al. (2009), com relação ao polimorfismo *DraI* 1780 C>T, com heterogeneidade significativa entre estudos, podem ser devidos às diferenças nos perfis de temperamento das amostras que foram consideradas na meta-análise.

Os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico têm sido associados com traços de personalidade em algumas populações. Como o sistema noradrenérgico funciona de forma integrada com os outros dois, é possível que também esteja realmente associado com personalidade, como o resultado aqui apresentado. A primeira evidência relacionando genes de noradrenalina com temperamento veio do estudo de Comings et al (2000), que examinaram o papel relativo de 59 genes candidatos

em traços de temperamento. Os autores verificaram que mais de 25% do total da variância na dependência de recompensa foi devido a genes noradrenérgicos. Tsai et al. (2001) estudaram em Chineses a possível relação do polimorfismo *MspI* com três traços de personalidade (dependência de recompensa, procura de novidades e evitação de danos) e não encontraram nenhuma associação significativa. Não encontramos nenhum dado na literatura relacionando traços de personalidade com os polimorfismos *HhaI* e *DraI* do gene *ADRA2A*. Também não encontramos nenhum dado na literatura sobre possíveis efeitos funcionais diretos e específicos desses polimorfismos.

Concluindo, no presente trabalho foi verificada associação de polimorfismos no gene *ADRA2A* com características de temperamento, embora não tenhamos encontrado associação de nenhum dos polimorfismos com o fenótipo TDAH propriamente dito. Com isso, nossos resultados fornecem evidências sugestivas de que a associação entre polimorfismos no gene *ADRA2A* e dimensões de temperamento poderia ser responsável pelos resultados conflitantes nos estudos de associação entre o *ADRA2A* e o TDAH. Os novos estudos sobre o tema deveriam levar em conta a variável temperamento.

**Capítulo 5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA
INTRODUÇÃO E DISCUSSÃO**

- Albayrak, Ö; Friedel, S; Schimmelmann, BG; Hinney, A; Hebebrand, J. Genetic aspects in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Neural Transm.* 2008. 115 (2): 305-315.
- Almasy, L & Blangero, J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *AmJ Med Genet.* 2001. 105 (1): 42–44.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition.* American Psychiatric Association. Washington, DC. 1994.
- Arnsten, AF. Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2006. 31 (11): 2376-2383.
- Arnsten, AF; Steere, JC; Hunt, RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996. 53 (5): 448-455.
- Asherson, P; Brookes, K; Franke, B; Chen, W; Gill, M; Ebstein, RP; Buitelaar, J; Banaschewski, T; Sonuga-Barke, E; Eisenberg, J; Manor, I; Miranda, A; Oades, RD; Roeyers, H; Rothenberger, A; Sergeant, J; Steinhausen, HC; Faraone, SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *Am J Psychiatry.* 2007.164 (4): 674–677.
- Aston-Jones, G; Foote, SJ; Bloom, FE. Anatomy and physiology of locus coeruleus neurons: Functional implications. In: Zeigler MG, Lake CR, editors. *Norepinephrine: Clinical aspects. Frontiers of clinical neuroscience.* Baltimore: Williams & Wilkins. 1984. 92-116.
- Bailey, KR. Inter-study differences – how should they influence the interpretation and analysis of results. *Stat. Med.* 1987. 6 (3): 351-360.
- Banerjee, TD; Middleton, F; Faraone, SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007. 96 (9): 1269-1274.
- Bhutta, AT; Cleves, MA; Casey, PH; Cradock, MM; Anand, KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002. 288 (6): 728-737.
- Biederman, J; Faraone, SV; Monuteaux, MC; Bober, M; Cadogan, E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry.* 2004. 55 (7): 692–700.

- Biederman, J; Faraone, SV; Spencer, T; Wilens, T; Normand, D; Lapey, KA; Mick, E; Lehman, BK; Doyle, A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993. 150 (12): 1792–1798.
- Braun, DL; Dulit, RA; Adler, DA; Berlant, J; Dixon, L; Fornari, V; Goldman, B; Hermann, R; Siris, SG; Sonis, WA; Richter, D. Attention-deficit/ hyperactivity disorder in adults: clinical information for primary care physicians. *Primary Psychiatry*. 2004. 11 (9): 56-65.
- Brookes, K; Mill, J; Guindalini, C; Curran, S; Xu, X; Knight, J; Chen, CK; Huang, YS; Sethna, V; Taylor, E; Chen, W; Breen, G; Asherson, P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63 (1): 74-81.
- Bylund, DB. Alpha-2 adrenoceptor subtypes: are more better? *Br J Pharmacol*. 2005. 144 (2): 159-160.
- Chakravarti, A. Population genetics-making sense out of sequence. *Nat Genet*. 1999. 21 (1S): 56–60.
- Cho, SC; Kim, JW; Kim, BN; Hwang, JW; Park, M; Kim, SA; Cho, DY; Yoo, HJ; Chung, US; Son, JW; Park, TW. Possible association of the alpha-2A-adrenergic receptor gene with response time variability in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008a. 147B (6): 957-963.
- Cho, SC; Hwang, JW; Lyoo, IK; Yoo, HJ; Kim, BN; Kim, JW. Patterns of temperament and character in a clinical sample of Korean children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008b. 62 (2):160-166.
- Cloninger, CR; Svrakic, DM; Przybeck, TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993. 50 (12): 975-990.
- Comings, DE; Gade-Andavolu, R; Gonzalez, N; Blake, H; Wu, S; MacMurray, JP. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet*. 1999. 55 (3): 160-172.
- Comings, DE; Gade-Andavolu, R; Gonzalez, N; Wu, S; Muhleman, D; Blake, H; Mann, MB; Dietz, G; Saucier, G; MacMurray, JP. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory. *Clin Genet*. 2000. 58 (5): 375–385.

- Da Silva, TL; Pianca, TG; Roman, T; Hutz, MH; Faraone, SV; Schmitz, M; Rohde, LA. Adrenergic α 2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/ hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm.* 2008. 115 (2): 341-345.
- Davidson, MA. Literature review: ADHD in adults: A review of the literature. *J Atten Disord.* 2008. 11 (6): 628-641.
- Deupree, JD; Smith, SD; Kratochvil, CJ; Bohac, D; Ellis, CR; Polaha, J; Bylund, DB; UNMC Collaborative ADHD Research Team. Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006. 141B (8): 877-884.
- Downey, KK; Stelson, FW; Pomerleau, OF; Giordani, B. Adult attention deficit hyperactivity disorder: psychological test profiles in a clinical population. *J Nerv Ment Dis.* 1997. 185 (1): 32-38.
- Epstein, JN; Conners, CK; Erhardt, D; Arnold, LE; Hechtman, L; Hinshaw, SP; Hoza, B; Newcorn, JH; Swanson, JM; Vitiello, B. Familial aggregation of ADHD characteristics. *J Abnorm Child Psych.* 2000. 28 (6): 585-594.
- Faraone, SV; Biederman, J; Friedman, D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/ hyperactivity disorder: a family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000. 39 (3): 300-307.
- Faraone, SV; Perlis, RH; Doyle, AE; Smoller, JW; Goralnick, JJ; Holmgren, MA; Sklar, P. Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005. 57 (11): 1313-1323.
- Faraone, SV. Advances in the genetics and neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2006. 60: 1025-1027.
- Faraone, SV; Biederman, J; Mick, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006a. 36 (2): 159-165.
- Faraone, SV; Biederman, J; Spencer, T; Mick, E; Murray, K; Petty, C; Adamson, JJ; Monuteaux, MC. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry.* 2006b. 163 (10): 1720-1729.
- Fischer, AG; Bau, CHD; Grevet, EH; Salgado, CA; Victor, MM; Kalil, KL; Sousa, NO; Garcia, CR; Belmonte-de-Abreu, P. The role of comorbid major depressive

- disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res.* 2007. 41 (12): 991-996.
- Fisher, SE; Francks, C; McCracken, JT; McGough, JJ; Marlow, AJ; MacPhie, IL; Newbury, DF; Crawford, LR; Palmer, CG; Woodward, JA; Del'Homme, M; Cantwell, DP; Nelson, SF; Monaco, AP; Smalley, SL. A genome-wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet.* 2002. 70 (5): 1183–1196.
- Franke, B; Neale, BM; Faraone, SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet.* 2009.126 (1):13-50.
- Gizer, IR; Ficks, C; Waldman, ID. Candidate genes studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009. 126 (1): 51-90.
- Goldman, LS; Genel, M; Bezman, RJ; Slanetz, PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents: council on scientific affairs, American Medical Association. *JAMA.* 1998. 279 (14): 1100-1107.
- Gottesman, II & Gould, TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003. 160 (4): 636–645.
- Greenhill, L. Clinical effects of stimulant medication in ADHD. In: Solanto, MV; Arnsten, AFT; Castellanos, FX (eds). *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience.* Oxford University Press: New York, 2001. pp 31–72.
- Grevet, EH; Bau, CHD; Salgado, CA; Fischer, AG; Kalil, K; Victor, MM; Garcia, CR; Sousa, NO; Rohde, LA; Belmonte-de-Abreu, P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006. 256 (5): 311-319.
- Higgins, JPT & Thompson, SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002. 21 (11): 1539-1558.
- Hoehe, MR; Berrettini, WH; Lentjes, KU. Dral identifies a two allele DNA polymorphism in the human alpha2-adrenergic receptor gene (ADRAR), using a 5.5 kb probe (p ADRAR). *Nucleic Acids Research.* 1988. 16 (18): 9070.
- Ioannidis, JP; Trikalinos, TA; Ntzani, EE; Contopoulos-Ioannidis, DG. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet.* 2003. 361 (9357): 567–571.
- Karam, RG; Bau, CHD; Salgado, CAI; Kalil, KLS; Victor, MM; Sousa, NO; Vitola, ES; Picon, FA; Zeni, GD; Rohde, LA; Belmonte-de-Abreu, P; Grevet, EH. Late-onset

- ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res.* 2009. 43 (7): 697–701.
- Kooij, JJ; Aeckerlin, LP; Buitelaar, JK. Functioning, comorbidity and treatment of 141 adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at a psychiatric outpatient department. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001. 145 (31):1498–1501.
- Kurnik, D; Muszkat, M; Li, C; Sofowora, GG; Solus, J; Xie, H; Harris, PA; Jiang, L; McMunn, C; Ihrie, P; Dawson, EP; Williams, SM; Wood, AJJ; Stein, CM. Variations in the alpha2A-adrenergic receptor gene and their functional effects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006. 79 (3): 173-85.
- Lafontan, M & Berlan, M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res.* 1993. 34 (7): 1057-1091.
- Lander, ES & Schork, NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science.* 1994. 265 (5181): 2037–2048.
- Langley, K; Rice, F; Van den Bree, MB; Thapar, A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr.* 2005. 57 (6): 359-371.
- Lario, S; Calls, J; Cases, A; Oriola, J; Torras, A; Rivera, F. Mspl identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet.* 1997. 51 (2): 129-130.
- Lasky-Su, J; Biederman, J; Laird, N; Tsuang, M; Doyle, AE; Smoller, JW; Lange, C; Faraone, SV. Evidence for an association of the dopamine D5 receptor gene on age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Hum Genet.* 2007. 71 (Pt 5): 648–659.
- Loo, SK; Fisher, SE; Francks, C; Ogdie, MN; MacPhie, IL; Yang, M; McCracken, JT; McGough, JJ; Nelson, SF; Monaco, AP; Smalley, SL. Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Mol. Psychiatry.* 2004. 9 (5): 485–493.
- Lynn, DE; Lubke, G; Yang, M; McCracken, JT; McGough, JJ; Ishii, J; Loo, SK; Nelson, SF; Smalley, SL. Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *Am J Psychiatry.* 2005. 162 (5): 906-913.
- Madras, BK; Miller, GM; Fischman, AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005. 57 (11): 1397-1409.
- Maestu, J; Allik, J; Merenakk, L; Eensoo, D; Parik, J; Veidebaum, T; Harro, J. Associations between an alpha 2A adrenergic receptor gene polymorphism and

- adolescent personality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008. 147B (4): 418-423.
- Mattos, P; Palmmini, A; Salgado, CA; Segenreich, D; Grevet, E; Oliveira, IR; Rohde, LA; Romano, M; Louzã, M; Belmonte-de-Abreu, P; Lima, PP. Brazilian consensus of specialists on the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Rev Psiq Rio Grande do Sul.* 2006. 28 (1): 50-60.
- McGough, JJ; Smalley, SL; McCracken, JT; Yang, M; Del’Homme, M; Lynn, DE; Loo, S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry.* 2005. 162 (9): 1621–1627.
- Mick, E & Faraone, SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008.17 (2): 261–284.
- Murphy, K & Barkley, RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptative impairments. *Comp Psychiatry.* 1996. 37 (6): 393-401.
- Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993.
- Park, L; Nigg, JT; Waldman, ID; Nummy, KA; Huang-Pollock, C; Rappley, M; Friderici, KH. Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry.* 2005. 10 (6): 572-580.
- Polanczyk, G; de Lima, MS; Horta, BL; Biederman, J; Rohde, LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007a. 164 (6): 942-948.
- Polanczyk, G; Zeni, C; Genro, JP; Guimarães, AP; Roman, T; Hutz, MH; Rohde, LA. Association of the Adrenergic alpha2A Receptor Gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007b. 64 (2): 218-224.
- Polanczyk, G & Rohde, LA. Epidemiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry.* 2007. 20 (4): 386–92.
- Posner, MI & Petersen, SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990. 13: 25-42.
- Prince, J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder – an update. *J Clin Psychophar.* 2008. 28 (3S): 39-45.
- Risch, N & Merikangas, K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996. 273 (5281): 1516–1517.

- Risch, NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*. 2000. 405 (6788): 847–856.
- Roman, T; Polanczyk, GV; Zeni, C; Genro, JP; Rohde, LA; Hutz, MH. Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2006. 11 (1): 8-10.
- Roman, T; Rohde, LA; Hutz, MH. A role for neurotransmission and neurodevelopment in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Genome Med*. 2009. 1 (11): 107-109.
- Roman, T; Schmitz, M; Polanczyk, GV; Eizirik, M; Rohde, LA; Hutz, MH. Is the alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003. 120B (1): 116-120.
- Ruotsalainen, S; Sirvio, J; Jäkälä, P; Puumala, T; MacDonald, E; Riekkinen, P Sr. Differential effects of three 5-HT receptor antagonists on the performance of rats in attentional and working memory tasks. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997. 7 (2): 99–108.
- Sagvolden, T; Johansen, EB; Aase, H; Russell, VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/ impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*. 2005. 28 (3): 397-419.
- Salgado, CA; Bau, CH; Grevet, EH; Fischer, AG; Victor, MM; Kalil, KL; Sousa, NO; Garcia, CR; Belmonte-de-Abreu, P. Inattention and hyperactivity dimensions of ADHD are associated with different personality profiles. *Psychopathology*. 2009. 42 (2): 108-12.
- Schmitz, M; Denardin, D; Silva, TL; Pianca, T; Roman, T; Hutz, MH; Faraone, SV; Rohde, LA. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry*. 2006. 60 (10): 1028-1033.
- Secnik, K; Swensen, A; Lage, MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2005. 23 (1): 93–102.
- Seidman, LJ; Valera, EM; Makris, N; Monuteaux, MC; Boriel, DL; Kelkar, K; Kennedy, DN; Caviness, VS; Bush, G; Alvardi, M; Faraone, SV; Biederman, J. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 2006. 60 (10): 1071-1080.

- Shishkina, GT & Dygalo, NN. Subtype-specific clinically important effects of alpha 2-adrenergic receptors. *Usp Fiziol Nauk*. 2002. 33 (2): 30-40.
- Simon, V; Czobor, P; Bálint, S; Mészáros, A; Bitter, I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009. 194 (3): 204-211.
- Skuse, DH. Endophenotypes and child psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2001. 178: 395–396.
- Southwick, SM; Bremner, JD; Rasmusson, A; Morgan III, CA; Arnsten, A; Charney, DS. Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 1999. 46 (9): 1192–1204.
- Staller, J & Faraone, SV. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2006. 20(2): 107–23.
- Steinhausen, HC. The heterogeneity of causes and courses of attention deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009. 120 (5): 392–399.
- Stevenson, J; Langley, K; Pay, H; Payton, A; Worthington, J; Ollier, W; Thapar, A. Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005. 46 (10): 1081-1088.
- Thapar, A; Langley, K; Asherson, P; Gill, M. Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry*. 2007. 190: 1-3.
- Tsai, SJ; Wang, YC; Hong, CJ. Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. *Am J Med Genet*. 2001. 105 (1): 96-98.
- Valera, EM; Faraone, SV; Murray, KE; Seidman, LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007. 61 (12): 1361-1369.
- Waldman, ID; Nigg, JT; Gizer, IR; Park, L; Rappley, MD; Friderici, K. The adrenergic receptor α -2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006. 6 (1): 18-30.
- Wang, B; Wang, Y; Zhou, R; Li, J; Qian, Q; Yang, L; Guan, L; Faraone, SV. Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of

attention deficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006. 141B (2): 130-134.

Wilens, TE; Faraone, SV; Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA.* 2004. 292 (5): 619–623.

Xu, C; Schachar, R; Tannock, R; Roberts, W; Malone, M; Kennedy, JL; Barr, CL. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet.* 2001. 105 (2): 159-162.

Capítulo 6 – ANEXOS

1. Critérios diagnósticos do DSM-IV para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (APA, 1994).

A. Tanto (1) ou (2)

(1) Seis ou mais dos seguintes sintomas de desatenção persistiram pelo período mínimo de 6 meses, em grau mal adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

- (a) Frequentemente não presta atenção a detalhes ou comete erros por omissão em atividades escolares, de trabalho ou outros;
- (b) Frequentemente tem dificuldades de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;
- (c) Frequentemente parece não ouvir quando lhe dirigem a palavra;
- (d) Frequentemente não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não é devido a comportamento opositor ou incapacidade de entender as instruções);
- (e) Frequentemente tem dificuldades para organizar tarefas e atividades;
- (f) Frequentemente evita, reluta, detesta se envolver em tarefas que exijam esforço mental contínuo (como tarefas escolares ou deveres de casa);
- (g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais);
- (h) Frequentemente é distraído por estímulos ambientais alheios à tarefa;
- (i) Frequentemente é esquecido em atividades diárias.

(2) Seis ou mais dos seguintes sintomas de Hiperatividade persistiram pelo período mínimo de 6 meses, em grau mal adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

- (a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira;
- (b) Frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em situações nas quais se espera que permaneça sentado;
- (c) Frequentemente corre ou escala em demasia em situações impróprias (em adolescentes ou adultos pode ser apenas sensações subjetivas de inquietude);
- (d) Frequentemente tem dificuldades de brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer;
- (e) Frequentemente está "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor";
- (f) Frequentemente fala em demasia.

Impulsividade:

- (g) Frequentemente dá respostas precipitadas antes das perguntas terem sido completamente formuladas;
- (h) Frequentemente tem dificuldades de esperar a sua vez
- (i) Frequentemente interrompe ou se intromete em assuntos alheios (p.ex., em conversas ou brincadeiras).

B. Alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou desatenção causadores de comprometimento estavam presentes antes dos sete anos de idade.

C. Algum comprometimento causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (p.ex., na escola e em casa).

D. Deve haver claras evidências de comprometimento clinicamente importante no funcionamento social, acadêmico ou oposicional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno global do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico, nem são melhor explicados por outro transtorno mental (p.ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou transtorno de personalidade).

Codificar com base no tipo:

314.00 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo combinado: se tanto o critério A1 quanto o critério A2 são satisfeitos durante os últimos seis meses.

314.01 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo predominantemente desatento: se o critério A1 é satisfeito, mas o Critério A2 não é satisfeito durante os últimos seis meses.

314.02 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo predominantemente hiperativo/impulsivo: se o critério A2 é satisfeito, mas o critério A1 não é satisfeito durante os últimos seis meses.

Nota para codificação: Para indivíduos (em especial adolescentes e adultos) que atualmente apresentam sintomas que não mais satisfazem todos os critérios, especificar "em remissão parcial".

2. Transtorno de Déficit de Atenção Hiperatividade K-SADS (DSM-IV)

– ATUAL –

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?

Você freqüentemente comete erros nas tarefas, no trabalho, durante outras atividades?

Você comete erros banais por falta de atenção?

0) Ausente 1) Presente

A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)

Você tem dificuldades em manter a atenção?

Você em geral tem problemas em fixar a atenção nas tarefas, em projetos ou em atividades recreativas? (ex. *Ler por muito tempo*)

0) Ausente 1) Presente

A3. PARECE NÃO OUVIR

Você freqüentemente parece não escutar o que lhe esta sendo dito?

Seus familiares, colegas e amigos freqüentemente se queixam que você parece não estar prestando atenção (devaneando) ou não ouvindo o que lhe dizem?

As pessoas se queixam que você não ouve o que lhe dizem?

A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não segue as instruções que lhe são dadas?

Você freqüentemente não consegue terminar uma tarefa, deveres ou obrigações no trabalho? (ex. *seguir corretamente uma receita, ler um manual de instruções?*)

0) Ausente 1) Presente

A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR

Você freqüentemente tem dificuldades de se organizar em tarefas, no trabalho ou nas atividades?

0) Ausente 1) Presente

A6. EVITAÇÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

Você tem a tendência a evitar ou não gostar de tarefas que demandem esforço mental contínuo (ex. leitura, trabalhos burocráticos, escrever, estudar)?

0) Ausente 1) Presente

A7. FREQÜENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

Você perde coisas com freqüência? Especialmente aquelas que são necessárias para realizar tarefas e atividades (ex. chaves, ferramentas, contas, material de escritório).

0) Ausente 1) Presente

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distrai facilmente por estímulos externos?

Qualquer coisa consegue lhe tirar a atenção do que está realizando?

(ex. *Em lugares públicos não consegue conversar por se distrair facilmente*)

0) Ausente 1) Presente

A9. MUITAS VEZES ESQUECE

Você se esquece facilmente de coisas que tem que realizar tais como encontros, pagar contas, entregar coisas no prazo certo?

0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?
Você freqüentemente se contorce na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

Você tem dificuldade de ficar sentado por muito tempo em sua cadeira trabalhando, estudando, fazendo as refeições ou no cinema?

0) Ausente 1) Presente

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, ficar mexendo em coisas sem muita objetividade?
Você vivencia situações de inquietação? (ex. *sensação subjetiva de inquietação*)

0) Ausente 1) Presente

B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

Você tem dificuldades em empreender atividades de lazer calmamente ou sozinho?

0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARA RESPOSTAS

Você freqüentemente responde antes que alguém tenha acabado de fazer as perguntas (afobado)?

0) Ausente 1) Presente

B6. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ

Você tem dificuldades de esperar em filas ou esperar a sua vez em atividades ou situações em grupo?

0) Ausente 1) Presente

B7. MUITAS VEZES “LIGADO NA TOMADA” OU AGE COMO “SE TIVESSE UM MOTORZINHO DENTRO DE VOCÊ”

Você freqüentemente se sente “ligado na tomada” ou como se “tivesse um motorzinho”?

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

Você fala demais o tempo todo, mais do que as outras pessoas? Isto é um problema para você?

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

Você fala ou interrompe os outros quando estes estão falando, sem esperar que tenham terminado? Frequentemente?

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. COLÉGIO OU FACULDADE

Esses sintomas são percebidos no seu local de estudo? Você tem dificuldades no seu local de estudo?

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

Esses sintomas são percebidos no seu local de trabalho? Você tem problemas no trabalho?

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

Esses sintomas são percebidos em casa? Você tem problemas em casa?

0) Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9)

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

2) Seis (ou mais) dos sintomas de Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9).

0) Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

3. Termo de Consentimento Informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Informação sobre o Estudo com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos (TDAH)

Prezado(a) Senhor(a):

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pretendemos estudar a relação entre Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto (identificado com a sigla TDAH) e suas características genéticas. Este é um transtorno freqüente em adultos, acometendo cerca de 3 em cada 100 pessoas. O TDAH tende a prejudicar o rendimento e o progresso da pessoa em diferentes áreas da vida, como trabalho e relacionamento social, mas raramente é visto como transtorno (em geral as pessoas acham que é falta de força de vontade, de caráter, etc.). É um problema que com freqüência também se associa a outros, como uso de drogas e álcool ou alterações cíclicas de humor (altos e baixos, também descritos como Transtorno Bipolar de Humor). Existe uma impressão de que o tipo de maior complicação, que é o com Hiperatividade, tenha bases genéticas diferentes daquele que tem somente Desatenção.

As pessoas selecionadas para o estudo serão submetidas a uma avaliação psiquiátrica que será mantida sob sigilo absoluto. Se houver um diagnóstico psiquiátrico (Síndrome Psiquiátrica) esse será comunicado ao paciente. Esforços serão feitos no sentido de orientá-lo e encaminhá-lo para o tratamento adequado, dentro dos recursos do HCPA e da comunidade. O aconselhamento genético, quando necessário, será oferecido pela equipe sob supervisão do geneticista membro da Equipe Professor Dr. Claiton Henrique Dotto Bau.

Caso o paciente preencha os critérios para o diagnóstico de TDAH, será coletada 1 (uma) amostra de 10 mililitros (ml) de sangue no Laboratório do HCPA. Esta amostra será utilizada para a separação do material genético nela contido na forma de Ácido Desoxirribonucléico, conhecido como DNA, ou ADN. A partir deste material extraído, serão estudadas mutações que fazem que seu portador possua um funcionamento mental alterado. O material coletado será guardado no Laboratório de Biologia Molecular do Professor Claiton Bau, no Campus do Vale da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, de uma forma especial sem descrição de nome, e com um número de código com chave de conhecimento exclusivo dos pesquisadores, para estudos posteriores de associação de outros genes com subtipos especiais desta doença. Quaisquer novos estudos serão submetidos previamente à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Em caso de qualquer dúvida, os pacientes são orientados a entrar em contato com o pesquisador Responsável, Dr. Paulo S. Belmonte de Abreu (fones 3316-8413 e 9191-1644) ou os executores deste trabalho, Dr. Eugênio Horacio Grevet (fone 3333-3734) e Dr. Carlos Alberto Iglesias Salgado (fone 3330-7818). Uma cópia do Consentimento Informado ficará com o paciente.

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Eu, _____ recebi as orientações necessárias para entender o presente estudo, assim como li a Informação do mesmo.

Paciente

Responsável

Pesquisador

4. Resolução do Comitê de ética em Pesquisa



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 01-321

Versão do Projeto: 22/01/2002

Versão do TCLE: 22/01/2002

Pesquisadores:

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

CLAITON H. O. BAU

EUGENIO GREVET

CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO

BETINA CHAIT

Título: ESTUDO DAS BASES MOLECULARES DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.

Por pertencer a uma área temática especial este projeto somente poderá ser iniciado após a sua aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

Profa. Themis Reverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA