

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

**O POLIMORFISMO 5-HTTLPR E O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) EM ADULTOS**

Gustavo Lucena Kortmann

Orientador: Claiton H. Dotto Bau

**Trabalho apresentado como um
dos requisitos para obtenção do
grau de Bacharel no Curso de
Ciências Biológicas, Ênfase
Molecular, Celular e Funcional.**

**Artigo a ser submetido à revista European Archives of Psychiatry and
Clinical Neuroscience.**

Novembro de 2008

**BIO
BIO
452**

RS - IBIO

Considerações sobre esse Trabalho de Conclusão de Curso

Durante o período final do curso de graduação, o aluno escreveu dois artigos científicos. Um deles foi uma revisão ampla sobre a farmacogenética do tratamento para o tabagismo. O segundo foi o artigo agora incluído no trabalho de conclusão. Como o trabalho de conclusão não pôde ser baseado em um artigo de revisão, optou-se pela entrega do artigo que contém dados originais. Vale destacar, no entanto, que esse trabalho ainda não foi totalmente concluído, faltando inclusive a tradução para a língua inglesa.

Normas para publicação na revista European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

Papers must be written in English. Editorial assistance with the language is available when needed. Papers must not exceed 8 printed pages (24 typewritten pages of 32 lines each) plus 8 figures, taking up no more than 3 printed pages altogether. Exceptions to this rule can be made only with the agreement of the Editors.

Please consult the Technical Instructions which are available on the site and frequently printed in this journal.

Manuscripts must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement".

Manuscripts submitted for publication must contain a statement that all human studies have been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted. Reports of animal experiments must state that the "Principle of laboratory animal care" (NIH publication No.86-23, revised 1985) were followed, as well as specific national laws (e.g. the current version of the German Law on the Protection of Animals) where applicable.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or for failure to fulfil the above mentioned requirements.

Outline The first page of the manuscript should include: 1. Title of the article, 2. Name of all authors, 3. Footnotes to the article, 4. Complete address of all authors with identification (&) of the corresponding author, 5. Column title (running title of the article for the page heading).

The tables are to be numbered independent of the figures with Arabic numerals, with headings, and kept separate from the text.

Figures must also be numbered with Arabic numerals and kept separate from the text. The legends must appear on a separate page. The desired insertion places of figures and tables are to be marked clearly in the text.

Electronic files Please observe our technical instructions (which are available on our website and in certain issues of the journal) for the composition of your manuscript files.

Abstract and Key words An abstract containing the essential points must accompany each article. It should be written to present a condensed extract of the article and be suitable for international documentation systems. An inadequate abstract delays the processing of the manuscripts. Up to 5 key words needed for a

register and for documentation purposes are to be given below the abstract.

References Only articles cited in the text are to be listed. They should be arranged alphabetically by the first author's name and numbered sequentially. Only the reference number should appear in the text in square brackets.

Articles in journals:

Steinhausen HC, Göbel D (1988) The relative importance of history and symptoms in child psychiatric diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:156—160

Books:

Ernst C, Angst J (1983) *Birth order. Its influence on personality.* Springer, Berlin Heidelberg New York

Articles in books:

Beckmann H (1986) Investigations of the cholinergicadrenergic balance in affective disorders. In: Hippus H, Klerman GL, Matussek N (eds) *New results in depression research.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 196--204

Text

- Please follow the **Instructions to Authors** when structuring the subject matter of your paper.
- If possible, please store your text in two versions:
 1. as DOC (Microsoft Word Document) and
 2. as RTF (Microsoft Rich Text Format)

Don't store your text as PDF (Portable Document Format).
- Do not incorporate any special page layout in your text.
- Input your text continuously; in other words, only insert **hard returns** (¶) at the ends of paragraphs or headings, subheadings, lists, etc.
- Do not use the space bar to make **indents** (e.g. to indicate paragraphs or in lists). A tabulator or an indent command should be used for this purpose.
- Any words or phrases in the text that you wish to **emphasize** should be indicated throughout the paper in italic script or by underlining.
- **Boldface type** should normally only be used in the running text for certain mathematical symbols, e.g. vectors.
- **Headings** can be in boldface for visual emphasis.
- Please place all tables at the end of your file. Always separate the individual columns using tabulators, not using the space bar.
- Please delete any annotations or comments from the final text file.

O Polimorfismo 5-HTTLPR e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em Adultos

Gustavo Lucena Kortmann¹, Francine Zanchetta Coelho Marques², Eugênio Horácio Grevet², Katiane Lilian da Silva Kalil², Rafael Gomes Karam², Carlos Alberto Iglesias Salgado², Eduardo Vitola², Paulo Belmonte-de-Abreu², Claiton Henrique Dotto Bau¹.

¹ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Ambulatório de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência:

Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

E-mail: claiton.bau@ufrgs.br

Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Caixa Postal 15053, CEP 91501-970 – Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone: (51) 3308-6718

Fax: (5551) 3308-7311

TABELA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
5-HTT, SLC6A4 ou SERT	Gene do transportador de serotonina
5-HTTLPR	Região polimórfica ligada ao gene do transportador de serotonina
SNP A→G	Polimorfismo de nucleotídeo único – transição de adenina para guanina encontrado dentro do alelo longo de 5-HTTLPR
rs25531	Código do SNP A→G no Pubmed
S	Alelo curto (short)
L ou L _A	Alelo longo (long) selvagem contendo adenina
L _G	Alelo longo (long) mutante contendo guanina
17q11.1-q12	Braço longo do cromossomo 17, da banda 11 sub-banda 1 até a banda 12
PCR	Técnica de reação em cadeia da polimerase
MspI	Enzima de clivagem de seqüências CCGG
Pb	Pares de base
Kb	Kilobases
K-SADS-E	Entrevista semi-estruturada para diagnóstico de transtornos afetivos e esquizofrenia para crianças e adolescentes entre 6-18 anos
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º Ed

RESUMO

Vários transtornos psiquiátricos têm sido associados ao gene do transportador da serotonina. Sua região promotora contém um polimorfismo (5-HTTLPR) de número variável de seqüências, permitindo distinguir um alelo longo de um curto. Foi descrito um SNP A→G dentro do alelo longo, fazendo com que o 5-HTTLPR seja funcionalmente trialélico (L_A , L_G e S). Em um estudo prévio, não encontramos associação entre o TDAH e o 5-HTTLPR. A falta de análise do SNP A→G, entretanto, pode ter gerado um resultado falso negativo. Esse estudo visa a realizar uma nova análise de associação ampliando-se a amostra e genotipando-se o SNP. Foram estudados 401 adultos com TDAH e um grupo controle constituído por 230 doadores de sangue. As freqüências alélicas e genotípicas referentes à inserção/deleção e ao SNP não diferiram entre casos e controles, sugerindo que o polimorfismo 5-HTTLPR e o SNP vinculado a este não estão associados ao TDAH em adultos.

Palavras-chave: personalidade, serotonina, variante, desatenção, adultos.

INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância e tem uma longa tradição na história da medicina (Still e Tredgold, 1902). Reconhecido como um transtorno comum, o TDAH é caracterizado por sintomas de desatenção ou hiperatividade e impulsividade, afetando aproximadamente 5% das crianças em idade escolar (Polanczyk e cols., 2007). Estima-se uma prevalência do problema em torno de 4% dos adultos (Wilens e cols., 2004; Biederman, 2005; Kessler e cols., 2006; Polanczyk e Rohde, 2007).

De acordo com o DSM-IV, são critérios diagnósticos para esse transtorno seis ou mais sintomas em um ou ambos os grupos, por no mínimo seis meses, com caracterização de prejuízo em função destes sintomas em mais de um ambiente (casa e escola/trabalho, por exemplo) e início do prejuízo antes dos sete anos. Assim, três subtipos de TDAH podem ser reconhecidos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado (presença de pelo menos seis sintomas em ambos os grupos).

Embora se saiba que fatores ambientais estão relacionados ao transtorno, a contribuição genética é substancial no TDAH, assim como ocorre na maioria dos transtornos psiquiátricos. Acredita-se que vários genes de pequeno efeito sejam responsáveis por uma vulnerabilidade genética ao transtorno, à qual se somam diferentes agentes ambientais. Dessa forma, o surgimento e a evolução do TDAH em um indivíduo parecem depender de quais alelos estão presentes, de quanto cada um deles contribui para a doença e das inter-relações desses genes entre si e com o ambiente (Biederman, 2005).

Faraone e cols. (2005), revisando 20 estudos com gêmeos, estimaram uma herdabilidade de 76% para o TDAH, sugerindo que este seja talvez o distúrbio psiquiátrico com maior componente hereditário. Os estudos de ligação e, mais recentemente, os estudos de associação têm surgido como ferramentas poderosas na busca de genes envolvidos no transtorno. No entanto, embora não haja dúvidas quanto ao forte componente genético do TDAH apenas alguns genes têm um papel mais firmemente estabelecido.

A neurotransmissão mediada pela serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) contribui para muitas funções fisiológicas (Lesch e cols., 1996). O gene do transportador de serotonina (5-HTT, SLC6A4 ou SERT) está localizado no cromossomo 17q11.1-q12 (Ramamoorthy e cols., 1993), compreendendo 14 éxons de ~35Kb (Bengel e cols., 1997; Lesch e cols., 1994). Dentre alguns polimorfismos descritos nesse gene, um polimorfismo de deleção/inserção mostrou-se funcional (Nakamura e cols., 2000). A região polimórfica ligada ao gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) contém um número variável de seqüências repetidas (20-23pb). As formas longas e curtas do alelo têm 528 pb (alelo L) e 484 pb (alelo S), respectivamente (Heils e cols., 1996).

O alelo S está associado a uma menor expressão de RNAm de 5-HTT (Collier e cols., 1996; Lesch e cols., 1996). A recaptção de serotonina é duas vezes maior em células contendo o genótipo homozigoto LL do que células com SS ou SL (Lesch e Mossner, 1998).

Recentemente foi descrito um SNP A→G (rs25531) sobreposto ao 5-HTTLPR, dentro da primeira das duas repetições (20-23pb) extras no alelo L, fazendo com que de fato o 5-HTTLPR seja funcionalmente trialélico (L_A, L_G e S) (Hu e cols., 2006). A mudança de Adenina para Guanina no SNP rs25531 cria um

sítio de ligação potencial para o fator de transcrição AP2, um dos muitos fatores envolvidos na ativação ou repressão da transcrição (Hu e cols., 2006; Kraft e cols., 2005). Dessa forma, o alelo L_G é expresso quase equivalentemente ao alelo S (Hu e cols., 2006). Os alelos S e L_G estão associados à maior atividade da amígdala em pacientes com depressão (Dannlowski e cols., 2006) e associados com fenótipos que intermedeiam o transtorno de ansiedade (Domschke e cols., 2008). A descoberta desse polimorfismo cria a necessidade de uma reavaliação dos estudos de associação envolvendo o 5-HTTLPR, uma vez que a presença de alelos L_G em indivíduos com genótipo SL ou LL poderia encobrir uma possível associação (Hu e cols., 2006).

Há amplas evidências apoiando a associação entre o 5-HTT e um grupo de transtornos psiquiátricos e fenótipos (Anguelova e cols., 2003). Achou-se, por exemplo, associação do alelo S com TDAH em pacientes adultos violentos (Cadoret e cols., 2003), escores altos de busca por novidade em fumantes (Kremer e cols., 2005), maior prevalência de transtornos de uso de substâncias em alcoolistas (Gerra e cols., 2004; Marques e cols., 2006) e com traços de neuroticismo (Gonda e cols., 2008). Há poucos estudos de associação, contudo, entre o polimorfismo 5-HTTLPR e amostras de TDAH. Faraone e cols., (2005) revisaram esses estudos e concluíram que a razão de chance combinada envolvendo o alelo L no TDAH resultava em 1,31, representando um efeito pequeno, porém significativo.

Em um estudo prévio envolvendo uma parcela da presente amostra de adultos não foi verificada associação entre o TDAH e o 5-HTTLPR (Grevet e cols., 2007). No entanto, a falta de análise do polimorfismo rs25531 pode ter gerado um resultado falso negativo. Esse estudo é pioneiro, à medida que não existem

estudos publicados quanto à associação entre o SNP rs25531 e o TDAH. Com base no exposto, o objetivo geral deste trabalho é realizar uma nova análise de associação, considerando uma ampliação na amostra e a genotipagem do polimorfismo rs25531.

MATERIAIS E MÉTODOS

Caracterização amostral

A amostra foi composta por 401 pacientes adultos euro-descendentes com TDAH, provenientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, avaliados a partir de Setembro de 2002. A idade média foi 34.1 anos (\pm 11.1), e a razão homens:mulheres foi de aproximadamente 1:1. A média de QI da amostra é 100.4 (\pm 8.7). Os critérios de exclusão foram evidências de doenças neurológicas de significância clínica que poderiam afetar a cognição, história atual ou passada de psicose e QI < 70 (Kaplan e cols., 1991). Para o polimorfismo rs25531, foram analisados 274 pacientes dos 401 totais.

O grupo controle para as freqüências alélicas e genotípicas é composto por 230 brasileiros homens euro-descendentes doadores de sangue do Hemocentro. A amostra controle é representativa das freqüências gênicas de Porto Alegre. Esta, no entanto, não foi entrevistada quanto a transtornos psiquiátricos. A freqüência esperada de TDAH nesse grupo é a mesma da população em geral.

Processo diagnóstico

O processo diagnóstico para o TDAH baseou-se nos critérios do DSM-IV (American Psychiatry Association, 1994), usando a versão em português do K-SADS-E (Mercadante e cols., 1995). O K-SADS-E é uma entrevista semi-estruturada para crianças e adolescentes entre 6-18 anos, a qual verifica episódios atuais - e o episódio mais severo no passado – dos transtornos psiquiátricos (DSM-IV) em crianças (Ambrosini, 2000). Os coeficientes Kappa de concordância entre observadores para o K-SADS-E foram 1.00 para o diagnóstico de TDAH em crianças, 1.00 para o diagnóstico atual de TDAH e 0.95 para o diagnóstico atual dos subtipos de TDAH (Grevet e cols., 2005).

Todos os indivíduos (pacientes e controles) assinaram um termo de consentimento informado aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Análise laboratorial

O DNA foi obtido do sangue periférico e extraído através da técnica de “salting out” descrito por Lahiri e Nurnberger (1991). A genotipagem foi realizada em duas etapas. A etapa 1 distingue os alelos curtos (S) dos alelos longos (L). A etapa 2 distingue os alelos longos com adenina (L_A) dos alelos longos com guanina (L_G) (Hu e cols., 2006).

A etapa 1 compreende a amplificação da região polimórfica 5-HTTLPR, utilizando-se a reação em cadeia pela polimerase (PCR) adaptado de Seeger e cols., (2001) e Manor e cols., (2001), resultando em produtos de PCR de 484pb e

528pb para os alelos S e L, respectivamente. Os produtos de PCR foram analisados em gel 2,5% de agarose corado com brometo de etídio. A etapa 2 compreende a genotipagem do polimorfismo rs25531, realizada através da digestão com a enzima MspI (37°C por 16 horas) dos produtos de PCR dos indivíduos contendo pelo menos um alelo L no 5-HTTLPR. Os produtos de clivagem foram analisados em gel de agarose a 3% corado com brometo de etídio.

Análise estatística

As freqüências alélicas foram estimadas por contagem direta. As comparações entre freqüências alélicas e genotípicas entre os pacientes com TDAH e os controles foram realizadas com o teste do χ^2 , bem como as comparações das freqüências observadas com as esperadas no equilíbrio de Hardy-Weinberg. O nível de significância considerado foi de $P < 0,05$. Foram utilizados os programas estatísticos: PEPI 5.0 para as comparações entre freqüências alélicas e para o cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg e o SPSS 12.0 para as comparações entre freqüências genotípicas.

RESULTADOS

Quanto ao 5-HTTLPR, casos e controles estão em Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2_{\text{CASOS}} = 2,88$; $\chi^2_{\text{CONT}} = 0,89$). Para o SNP rs25531, as amostras de casos e controles também estão em Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2_{\text{CASOS}} = 1,85$; $\chi^2_{\text{CONT}} = 3,05$). As freqüências alélicas e genotípicas do 5-HTTLPR e do SNP

rs25531 no alelo L não diferiram significativamente (Tabela 1). As frequências alélicas de S, L_A e L_G na nossa amostra controle foram similares às descritas em outros trabalhos (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos e no panorama geral da literatura, o polimorfismo 5-HTTLPR não parece desempenhar um papel direto na predisposição ao TDAH em adultos. Até o momento, os resultados para o polimorfismo 5-HTTLPR em crianças com TDAH têm se mostrado controversos, mas diversos estudos sugerem um efeito fraco do alelo L (Curran e cols., 2005; Beitchman e cols., 2003; Langley e cols., 2003; Kent e cols., 2002; Zoroglu e cols., 2002; Manor e cols., 2001; Seeger e cols., 2001). Nossos resultados não puderam corroborar com esses achados prévios.

Apesar de diversas similaridades quanto à apresentação clínica e abordagem terapêutica (Biederman, 2004; Dulcan, 1997), adultos com TDAH apresentam diferenças significativas quando comparados com crianças com TDAH (McGough e Barkley, 2004). As amostras clínicas de crianças, por exemplo, têm uma maior proporção de meninos do subtipo combinado (Biederman e cols., 2002), enquanto amostras de adultos tem uma distribuição similar em gênero e subtipos (Grevet e cols., 2006; Millstein e cols., 1997; Murphy e Barkley, 1996). Essas diferenças podem ser responsáveis pelos resultados inconsistentes nos estudos de associação em amostras de crianças e adultos. Mesmo assim, ainda não se sabe ao certo se o TDAH em adultos é o mesmo TDAH presente em crianças ou se, de fato, constituem transtornos diferentes e

portanto devem ser tratados de maneira diferente. A dificuldade em se fazer estudos longitudinais pode ser uma das causas principais para essas questões primordiais.

Os resultados encontrados sugerem que o polimorfismo não tem um papel importante nos adultos com TDAH. Existem no banco de dados do Pubmed cerca de 15 estudos de associação com o SNP no alelo longo. A maioria desses estudos busca verificar se há associação entre o polimorfismo com transtornos depressivos, ansiedade ou transtorno obsessivo compulsivo. Não encontramos, contudo, na literatura nenhum estudo verificando a associação desse SNP com o TDAH.

Embora o polimorfismo 5-HTTLPR venha sendo amplamente estudado em diferentes transtornos psiquiátricos, a falta da análise desse SNP, pode em princípio comprometer os resultados, acarretando associações inespecíficas. Dessa forma, é recomendável a inclusão desse SNP em trabalhos que analisam o 5-HTTLPR. Os resultados do presente estudo, entretanto, requerem replicação com números amostrais maiores para que se possa ter uma idéia mais precisa sobre a influência desses polimorfismos no TDAH.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes com TDAH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aos doadores de sangue do Hemocentro pelo consentimento para a realização deste estudo. Agradecemos também às seguintes agências de fomento pelo apoio financeiro: CNPq, FAPERGS e PRONEX. Sandra Leistner Segal e Laila Schenkel auxiliaram na adaptação da técnica de genotipagem para o SNP. Dânae Longo forneceu gentilmente dados ainda não publicados.

REFERÊNCIAS

- Ambrosini PJ (2000) Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:49–58
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Press, Washington DC.
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 7:574–591
- Beitchman JH, Davidge KM, Kennedy JL, Atkinson L, Lee V, Shapiro S, Douglas L (2003) The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1008:248–251
- Bengel D, Heils A, Petri S, Seemann M, Glatz K, Andrews A, Murphy DL, Lesch KP (1997) Gene structure and 50-flanking regulatory region of the murine serotonin transporter. *Mol Brain Res* 44:286–292
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36–42
- Biederman, J. (2004) Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 65:3-7.
- Biederman J. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 57:1215-1220.

- Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, Philibert R (2003) Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 44:88–101
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1:453-1460
- Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P, Sham P (2005) The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 134:42–47
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T. (2007) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav.* 6:672-6.
- Domschke K, Stevens S, Beck B, Baffa A, Hohoff C, Deckert J, Gerlach AL. (2008) Blushing propensity in social anxiety disorder: influence of serotonin transporter gene variation. *J Neural Transm.* [Epub ahead of print]
- Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:85–121
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. (2005) Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 57:1313-1323.

- Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Donnini C (2004) Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet (Neuropsychiatry Genet)* 126:37–42
- Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, Akiskal HS, Bagdy G (2008) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. [Epub ahead of print]
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Fischer A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307–310
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P (2006) 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* 256:311–319
- Grevet EH, Marques FZ, Salgado CA, Fischer AG, Kalil KL, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH. (2007) Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *J Neural Transm*. 114:1631-1636.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66: 2621–2624
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. (2006) Serotonin

transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 78:815-26.

Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991) WAIS-R: manual. Psychological Corporation, San Antonio.

Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7:908–912

Kessler R, Adler L, Barkley R, Bierderman J, Conners C, Demler O, Faraone S, et al., (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 163:716-723.

Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP (2005) Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry* 58:374–381

Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, Heresco-Levy U, Elizur Y, Ebstein RP (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 162:924–930

Lahiri DK, Nurnberger JI (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444

Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A (2003) No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Genet* 13:107–110

- Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P (1994) Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95:157–162
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 272:1527–1531
- Lesch KP, Mossner R. (1998) Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 44:179–92.
- McGough JJ, Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 161:1948–1956
- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M (2001) Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105:91–95
- Marques FZ, Hutz MH, Bau CH (2006) Influence of the serotonin transporter gene on comorbid disorders among alcohol-dependent individuals. *Psychiatr Genet* 16:125–31
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP, São Paulo.

- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997) Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Attention Dis* 2:159–166
- Murphy K, Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 37:393–401
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5:32–38
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 164:942-948.
- Polanczyk G, Rohde LA. (2007) Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 20:386-92.
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2542–2546
- Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6:235–238
- Still G, Tredgold A. (1902) Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1:1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
- Wilens T and Dodson W. (2004) A clinical perspective of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry*. 65:1301-1313.

Zoroglu SS, ErdalME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45:176–181

LEGENDA DAS TABELAS

Tabela 1. Frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos 5-HTTLPR e SNP A→G (rs25531).

Tabela 2. Frequências alélicas e genóticas do 5-HTTLPR em diferentes populações.

Tabela 1

POLIMORFISMO	Pacientes		Controles	
	N	f	N	f
5-HTTLPR				
Genótipos				
SS	77	0.19	41	0.18
SL	224	0.56	123	0.53
LL	100	0.25	66	0.29
Total	401	1	230	1
Alelos				
S	378	0.47	205	0.45
L	424	0.53	255	0.55
SNP A→G (rs25531)				
Genótipos				
SS	65	0.24	41	0.18
SLa	131	0.47	105	0.46
SLg	14	0.05	18	0.08
LaLa	54	0.20	51	0.22
LaLg	9	0.03	15	0.07
LgLg	1	0.01	0	0
Total	274	1	230	1
Alelos				
S	275	0.51	205	0.45
La	248	0.45	222	0.48
Lg	25	0.05	33	0.07

5-HTTLPR: f. genotípica: $\chi^2 = 1,14$ (P=0,57) / f. alélica: $\chi^2 = 0,68$ (P=0,41)

SNP A→G: f. genotípica: $\chi^2 = 7,52$ (P=0,18) / f. alélica: $\chi^2 = 5,11$ (P=0,08)

Tabela 2

População	N	SS	Frequências genotípicas			Frequências alélicas			Referências		
			SL _A	SL _G	L _A L _A	L _A L _G	L _G L _G	S		L _A	L _G
Finlandeses	771	.15	.44	.08	.24	.09	.01	.40	.51	.09	Hu e cols., 2006
Norte-americanos, grupo 1	297	.16	.33	.09	.26	.14	.03	.37	.49	.14	Hu e cols., 2006
Norte-americanos, grupo 2	286	.12	.37	.08	.22	.18	.02	.35	.50	.15	Hu e cols., 2006
Ameríndios - EUA, planícies	456	.42	.47	.01	.09	.01	.00	.66	.33	.01	Hu e cols., 2006
Ameríndios - EUA, sudoeste	564	.42	.43	.01	.13	.01	.00	.64	.35	.01	Hu e cols., 2006
Norte-americanos, grupo 3	624	.07	.25	.12	.27	.23	.06	.25	.51	.24	Hu e cols., 2006
Rio Grande do Sul, grupo 1	179	.22	.43	.04	.25	.06	.00	.45	.50	.05	Dados não publicados
Rio Grande do Sul, grupo 2	230	.18	.46	.08	.22	.07	.00	.45	.48	.07	Presente amostra

Norte Americanos, grupos 1 e 2 – euro-descendentes; grupo 3 – descendentes de africanos

Rio Grande do Sul, grupo 1 – população geral, sem avaliação da etnia; grupo 2 – euro-descendentes