

## AVANÇANDO A NEUROCIÊNCIA DO TDAH

# Genética Molecular do Déficit de Atenção/Hiperatividade Transtorno

Stephen V. Faraone, Roy H. Perlis, Alysia E. Doyle, Jordan W. Smoller, Jennifer J. Goralnick, Meredith A. Holmgren e Pamela Sklar

*Os resultados de estudos genéticos comportamentais e de genética molecular convergiram para sugerir que fatores genéticos e não genéticos contribuem para o desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Revisamos esta literatura, com ênfase particular em estudos de genética molecular. Estudos sobre famílias, gêmeos e adoção fornecem evidências convincentes de que os genes desempenham um papel importante na mediação da suscetibilidade ao TDAH. Este fato é visto mais claramente nos 20 estudos existentes com gêmeos, que estimam a herdabilidade do TDAH em 0,76. Estudos de genética molecular sugerem que a arquitetura genética do TDAH é complexa. As poucas varreduras do genoma realizadas até agora não são conclusivas. Em contraste, os muitos estudos de genes candidatos ao TDAH produziram evidências substanciais que implicam vários genes na etiologia do distúrbio. Para os oito genes para os quais a mesma variante foi estudada em três ou mais estudos de caso-controle ou de base familiar, sete mostram evidências estatisticamente significativas de associação com TDAH com base na razão de chances agrupada entre os estudos: DRD4, DRD5, DAT, DAP, 5-HTT, HTR1B e SNAP-25.*

**Palavras-chave:** TDAH, genética, ligação, genes candidatos, gêmeos

2003), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) Com uma prevalência de 8% a 12% em todo o mundo (Faraone et al. 2003), esta é a prevalência de transtornos psiquiátricos mais comuns. Seu nome reflete a gama de possíveis apresentações clínicas, que podem incluir hiperatividade, bem como desatenção e impulsividade (Wilens et al 2002). Apesar desta heterogeneidade e de alguma mudança nos critérios diagnósticos (American Psychiatric Association 1987), também está entre os diagnósticos infantis mais bem validados, tanto do ponto de vista clínico como neurobiológico (Faraone e Biederman 1998; Faraone et al 2000b). Esta característica, juntamente com as primeiras observações de que os membros da família de crianças com TDAH apresentavam risco elevado de TDAH (Morrison e Stewart 1971), tornaram o TDAH um alvo atraente para estudos genéticos. Nesta revisão, examinamos evidências que mostram que o TDAH é fortemente influenciado por genes e revisamos o progresso dos estudos de genética molecular que buscam encontrar esses genes e as variantes que aumentam a suscetibilidade ao TDAH.

### Estudos de família, gêmeos e adoção de TDAH

Vários estudos relataram uma prevalência elevada de TDAH entre familiares de indivíduos com TDAH (aqui e em outros lugares usamos o termo "TDAH" para nos referirmos a termos atuais e anteriores usados para descrever a síndrome). Estudos iniciais descobriram que o risco de TDAH entre pais de crianças com TDAH aumentava de duas a oito vezes, com risco igualmente elevado entre irmãos de indivíduos com TDAH (para uma revisão desta literatura, ver Faraone e Biederman 2000).

Porque outras diferenças ambientais poderiam explicar risco elevado, dois estudos duplo-cegos, caso-controle, examinaram especificamente o risco para irmãos de crianças com TDAH quando

fatores ambientais também são considerados (Biederman et al 1990, 1992; Faraone et al 1992, 2000a). Depois de controlar o sexo, a integridade da família e o status socioeconômico, esses estudos confirmaram a familiaridade do TDAH.

Como, na ausência de dados genéticos moleculares, os estudos familiares não conseguem separar as fontes de transmissão genética das ambientais, recorremos aos estudos de adoção e de gêmeos para determinar se os genes são responsáveis pela transmissão familiar de um distúrbio. Se os genes contribuem significativamente para o risco de TDAH, os parentes biológicos de crianças com TDAH deveriam estar em maior risco de ter TDAH do que os parentes adotivos de crianças com TDAH adotadas. Dois estudos descobriram que os parentes biológicos de crianças hiperativas eram mais propensos a ter hiperatividade do que os parentes adotivos (Cantwell 1975; Morrison e Stewart 1973). Um estudo mais recente também descobriu que as taxas de TDAH são maiores entre parentes biológicos de crianças com TDAH não adotadas do que entre parentes adotivos de crianças com TDAH adotadas (Sprich et al 2000). Os parentes adotivos apresentavam risco de TDAH semelhante ao risco dos parentes das crianças controle.

Um método mais direto de examinar a herdabilidade do TDAH é estudar gêmeos: gêmeos monozigóticos ("idênticos") compartilham essencialmente 100% de seus genes, enquanto gêmeos dizigóticos ("fraternos"), como outros irmãos, compartilham 50% de seus genes. Até que ponto gêmeos idênticos são mais concordantes para TDAH do que gêmeos fraternos podem ser usados para calcular a herdabilidade, que é o grau em que a variabilidade do TDAH na população pode ser explicada pelos genes. A Figura 1 mostra estimativas de herdabilidade de 20 estudos com gêmeos dos Estados Unidos, Austrália, Escandinávia e União Europeia: a estimativa média de herdabilidade de 76% mostra que o TDAH está entre os transtornos psiquiátricos mais hereditários (Coolidge et al 2000; Edelmack et al. Gillis et al. 1992; Matheny et al., 1989; t Sherman e outros 1997; Stevenson e outros 1995;

Do Centro de Pesquisa em Genética Médica e Departamento de Psiquiatria (SVF), Universidade Estadual de Nova York Upstate Medical University, Syracuse, Nova York; Departamento de Psiquiatria (RHP, AED, JWS, PS), Massachusetts General Hospital e Harvard Medical School; e o Hospital Geral de Massachusetts (JJG, MAH), Boston, Massachusetts.

Envie solicitações de reimpressão para Stephen V. Faraone, Ph.D., Departamento de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, SUNY Upstate Medical University, 750 East Adams Street, Syracuse, NY 13210; E-mail: faraones@upstate.edu.

Recebido em 2 de junho de 2004; revisado em 14 de outubro de 2004; aceito em 10 de novembro, 2004.

0006-3223/05/\$30,00  
doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.024

### Estudos genéticos moleculares de TDAH

Na tentativa de encontrar regiões de cromossomos que possam abrigar genes para TDAH, três grupos conduziram varreduras de ligação em todo o genoma. Por esta abordagem, muitos marcadores ácidos de DNA em todo o genoma são examinados para determinar se algum

BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1313-1323 ©  
2005 Sociedade de Psiquiatria Biológica

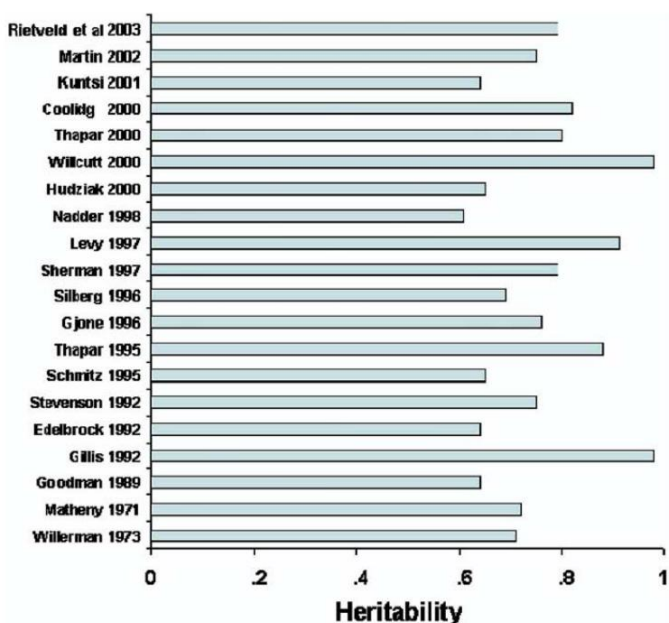


Figura 1. Herdabilidade estimada do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, com base em resultados agrupados de 20 estudos com gêmeos.

regiões cromossômicas são compartilhadas com mais frequência do que o esperado entre os membros da família com TDAH. As regiões identificadas nestes estudos podem então ser examinadas mais detalhadamente com marcadores adicionais.

Um estudo com 126 pares de irmãos americanos afetados encontrou quatro regiões mostrando alguma evidência de ligação (pontuações log odds ratio [LOD] 1,5): 5p12, 10q26, 12q23 e 16p13 (Fisher et al 2002). Uma amostra ampliada de 203 famílias encontrou evidências mais fortes para a região 16p13, anteriormente implicada no autismo, com uma pontuação LOD máxima de 4 (Smalley et al 2002). Um estudo com 164 pares de irmãos holandeses afetados também identificou um pico previamente observado no autismo, em 15q15, com um pico de pontuação LOD de 3,5 (Bakker et al 2003). Dois outros picos, em 7p13 e 9q33, produziram pontuações LOD de 3,0 e 2,1, respectivamente. Uma varredura genômica ampla de famílias de uma comunidade geneticamente isolada na Colômbia implicou 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 e 8p23 (Arcos-Burgos et al 2004).

Com exceção de 17p11, as regiões genômicas implicadas por estes estudos não se sobrepõem. No entanto, dado que estes estudos individualmente tiveram baixo poder para detectar ligação a genes de pequeno efeito, estas regiões continuam a ser de interesse para estudos de replicação e para esforços de mapeamento fino.

Em contraste com a escassez de estudos de ligação, muitos estudos de genes candidatos utilizaram o método de associação para determinar se genes biologicamente relevantes influenciam a suscetibilidade ao TDAH. Nestes estudos, os investigadores escolhem genes com base em estudos neurobiológicos ou considerações teóricas que sugerem que o produto genético é relevante para a etiologia do TDAH. Os estudos de genes candidatos usaram projetos de caso-controle ou baseados em famílias. Projetos de caso-controle comparam frequências alélicas entre pacientes com TDAH e indivíduos controle sem TDAH. Alelos que conferem risco para TDAH deveriam ser mais comuns entre pacientes com TDAH. O desenho baseado na família compara os alelos que os pais transmitem às crianças com TDAH com aqueles que eles não transmitem. Se um alelo aumentar o risco de TDAH, ele deverá ser mais comum entre os alelos transmitidos do que entre os alelos não transmitidos. A partir de ambos os desenhos de estudo, é possível derivar uma estatística de odds ratio (OR) ou risco relativo (RR),

que avalia a magnitude da associação entre TDAH e os supostos alelos de risco (um OR ou RR de 1,0 indica nenhuma associação, aqueles maiores que 1,0 indicam que o alelo aumenta o risco de TDAH e aqueles menores que 1,0 indicam que o alelo diminui o risco de TDAH). Na seção seguinte, resumimos os resultados dos genes candidatos desses dois desenhos de estudo e, para facilitar a interpretação dos resultados, calculamos ORs agrupados em estudos para variantes genéticas examinadas em três ou mais estudos de caso-controle ou de base familiar.

### Genes Catecolaminérgicos O

**Receptor D4 da Dopamina.** Tanto a noradrenalina quanto a dopamina são agonistas potentes do receptor D4 da dopamina (DRD4) (Lanau et al 1997), e o DRD4 é prevalente em redes frontal-subcorticais implicadas na fisiopatologia do TDAH por estudos de neuroimagem e neuropsicológicos (Faraone e Biederman 1998). Os pesquisadores concentraram-se predominantemente em um polimorfismo de repetição tan-dem no éxon III do DRD4 porque estudos in vitro mostraram que uma variante (o alelo de 7 repetições) produz uma resposta embotada à dopamina (Asghari et al 1995; Van Tol et al 1992).

Faraone et al (2001b) examinaram a associação TDAH-DRD4 em metanálises de estudos de caso-controle e de associação familiar. Em cada análise, surgiu uma associação pequena, mas estatisticamente significativa, entre o TDAH e o alelo de 7 repetições. Para estudos caso-controle, a estimativa combinada do OR foi de 1,9 (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,4–2,2). Para estudos de base familiar, a estimativa combinada foi de 1,4 (IC 95% 1,1–1,6). Não houve evidência de heterogeneidade da OR entre os estudos, nenhuma evidência de que um único estudo foi responsável pela significância ou magnitude da associação, e nenhuma evidência de viés de publicação para qualquer desenho de estudo.

Em estudos mais recentes, associações positivas de caso-controle com DRD4-7 foram documentadas em relatórios dos Estados Unidos (Grady et al 2003) e do Brasil (Roman et al 2001), embora neste último estudo, uma análise baseada na família com 49 triades não apresentaram transmissão tendenciosa. Um estudo familiar realizado no Reino Unido e na Irlanda também encontrou evidências da associação entre TDAH e DRD4-7 (Holmes et al 2002). Outros estudos recentes não conseguiram documentar associações significativas com DRD4-7, mas ainda encontraram OR superiores a 1,0. Payton et al (2001b) encontraram uma associação não significativa entre o alelo de 7 repetições e pontuações altas na escala de classificação de TDAH DuPaul (OR 1,4; IC 95% 0,6–2,9) em uma amostra de gêmeos de base populacional. Além disso, um estudo familiar em uma comunidade geneticamente isolada na Colômbia relatou uma associação quase significativa de DRD4-7 e TDAH (Arcos-Burgos et al 2004).

No entanto, resultados divergentes também foram relatados. Mill et al (2001) não encontraram nenhuma evidência de transmissão tendenciosa do alelo de 7 repetições em uma análise familiar do transtorno de déficit de atenção do DSM-III. Kustanovich et al (2003a) expandiram um estudo familiar anterior e não encontraram nenhuma associação significativa entre o TDAH e o alelo de 7 repetições. Um estudo de caso-controle de chineses Han não encontrou TDAH ou indivíduos controle com o alelo de 7 repetições. Este estudo não encontrou nenhuma associação geral de qualquer alelo com o TDAH, embora alelos mais longos (4 a 6) fossem mais comuns no TDAH do que nos indivíduos controle após estratificação por gênero (Qian et al 2003a). Curiosamente, Manor et al (2002a) encontraram um excesso de alelos curtos (isto é, 2 a 5 repetições) em casos de TDAH de uma amostra israelense e transmissão tendenciosa dos alelos curtos em uma análise baseada na família. Indivíduos com alelos curtos também tiveram pior desempenho em um teste de desempenho contínuo. Numa amostra americana, Smith e colegas (Smith KM et al 2003) encontraram uma tendência para uma redução

prevalência do alelo de 4 repetições em indivíduos com TDAH devido a um excesso de alelos de 2 e 3 repetições. Os resultados destes dois últimos estudos levam a possibilidade de heterogeneidade alélica no DRD4 ou sugerem que o polimorfismo do Exon III está em desequilíbrio de ligação com o verdadeiro alelo de risco. Apesar desses achados divergentes, quando todos os estudos do polimorfismo do éxon III são agrupados, a associação com TDAH permanece estatisticamente significativa: caso-controle OR 1,45 (IC 95% 1,27–1,65); OR baseado na família 1,16 (IC 95% 1,03–1,31).

Um pequeno número de estudos avaliou outros polimorfismos do DRD4; no entanto, esses dados não foram conclusivos. McCracken e colegas (Kustanovich et al 2003a; McCracken et al 2000) encontraram uma associação entre TDAH e uma repetição de 120 pares de bases (pb) 1,2 quilobases (kb) a montante do códon de iniciação, no promotor. A associação com o alelo 240 foi mais forte para o subtipo Desatento; entretanto, Barr et al (2001a) não encontraram associação entre TDAH e três polimorfismos na região promotora, incluindo a repetição de 120 pb e dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (FspI -521 C a T e Ava -II -616 C a G). Todd et al (2001b) também não encontraram associação entre a repetição de 5 = 120 pb e TDAH, bem como sete classes latentes baseadas em sintomas de TDAH. Mais recentemente, esta repetição de 5 = 120 pb foi significativamente associada ao TDAH apenas quando o alelo 240 foi incluído com o alelo de 7 repetições em uma análise de haplótipos (Arcos-Burgos et al 2004).

Estudos que utilizam dimensões de sintomas em vez de diagnósticos categóricos sugerem que o DRD4 pode ser particularmente relevante para sintomas de desatenção. Rowe et al (2001) descobriram que pais de crianças com TDAH com o alelo de 7 repetições apresentavam níveis mais elevados de sintomas de desatenção relatados retrospectivamente, e Levitan et al (2004) encontraram uma associação entre esse alelo e maior desatenção infantil auto-relatada em mulheres com transtorno afetivo sazonal.

**O receptor de dopamina D5.** O polimorfismo mais amplamente estudado para o receptor D5 da dopamina (DRD5) tem sido uma repetição de dinucleotídeo que mapeia aproximadamente 18,5 kb 5= para o local de início da transcrição (Hawi et al 2003). Num estudo com 111 famílias irlandesas, Daly et al (1999) encontraram transmissão excessiva do alelo de 148 pb para pacientes com TDAH. O efeito foi mais forte entre famílias sem histórico parental de TDAH. Um apoio modesto para esta associação foi observado numa amostra de 111 famílias turcas (Tahir et al 2000b) e numa amostra de caso-controle de crianças com síndrome de Tourette com sintomas de TDAH (Comings et al 2000b). Em contraste, um estudo de 81 famílias do Reino Unido não encontrou nenhuma evidência de uma associação com o polimorfismo de repetição de dinucleotídeos (Payton et al 2001a), e um estudo canadense não encontrou nenhuma associação significativa com o alelo de 148 pb, mas uma sub-estimativa significativa. transmissão do alelo de 146 pb (Barr et al 2000c), que também foi relatada por um grupo americano (Kustanovich et al 2003a). Outro estudo de três marcadores encontrou uma associação apenas para uma repetição de dinucleotídeo a jusante não avaliada em outros estudos (Mill et al 2004a).

Apesar da variabilidade destes resultados, uma meta-análise de estudos familiares encontrou uma associação significativa com DRD5 no TDAH, sugerindo que os resultados não significativos foram devidos ao baixo poder estatístico (Maher et al 2002). Consistente com este resultado, uma análise familiar mais recente que combinou 14 amostras independentes identificou uma associação significativa do alelo de 148 pb com TDAH (OR 1,2; IC 95% 1,1–1,4) (Lowe et al 2004), assim como outro estudo de replicação baseado na família (Manor et al 2004). É digno de nota que a associação de Lowe et al foi limitada aos subtipos desatento e combinado.

Hawi et al (2003) expandiram as análises da amostra irlandesa para

incluem dois marcadores microssatélites 5= adicionais (mais a montante do que a repetição de dinucleotídeo descrita acima) e um SNP na região 3= não traduzida. O SNP 3= esteve associado ao TDAH (RR 1,6). Além disso, análises de haplótipos mostraram uma associação com TDAH para um haplótipo de dois marcadores de um dos 5 marcadores microssatélites (D4S1582) e a repetição de dinucleotídeo (DRD5-PCR1), bem como um haplótipo diferente de dois marcadores compreendendo DRD5-PCR1 e o 3= SNP, e um haplótipo compreendendo todos esses três marcadores.

**O receptor de dopamina D2.** O receptor D2 da dopamina (DRD2) foi menos extensivamente estudado no TDAH do que o DRD4 e o DRD5. Comings et al (1991) compararam 104 indivíduos com TDAH (quase todos com síndrome de Tourette comórbida) com indivíduos controle e encontraram uma associação significativa com o alelo TaqIA1 de DRD2. Este resultado foi replicado num estudo subsequente realizado pelo mesmo grupo (Comings et al 1996a).

Três estudos utilizaram um desenho familiar para examinar o DRD2. Rowe et al (1999) examinaram 164 crianças com TDAH de 125 famílias e não encontraram transmissão excessiva do alelo TaqIA1. Um estudo subsequente de famílias taiwanesas também não encontrou associação (Huang et al 2003). Kirley et al (2002) examinaram dois polimorfismos em 118 crianças com TDAH e suas famílias. Não foram identificadas associações significativas, embora tenham relatado uma tendência à significância ( $p$  0,07) para o polimorfismo Ser311 quando transmitido paternalmente. A discordância entre estudos de base familiar e de caso-controle aqui pode estar relacionada a diferenças nas populações de estudo, porque os estudos positivos examinaram indivíduos com síndrome de Tourette comórbida (Comings et al 1991, 1996a). No geral, os estudos até o momento sugerem pouca ou nenhuma associação com o TDAH.

**O receptor de dopamina D3.** Barr et al (2000d) examinaram um polimorfismo do éxon 1 de Ser9Gly e um polimorfismo de sítio de restrição do intron 5 MspI em 100 famílias canadenses. Descobriu-se que os dois loci estavam em forte desequilíbrio de ligação, mas nem os loci individuais nem os haplótipos dos dois estavam associados ao TDAH. Resultados negativos para o polimorfismo Ser9Gly também foram relatados em um estudo familiar de 105 famílias no Reino Unido (Payton et al 2001a) e em um estudo de 39 famílias de adultos com TDAH (Muglia et al 2002b). Na sua amostra da síndrome de Tourette, Comings et al (2000b) também não encontraram evidências de associação. Numa amostra de 146 pacientes alemães encaminhados para avaliação forense (Retz et al 2003), a heterozigiosidade neste polimorfismo foi associada a pontuações mais altas de impulsividade, embora este efeito só tenha sido observado entre aqueles com histórico de violência. Quando todos os estudos existentes são combinados, o OR agrupado (1,2) não é estatisticamente significativo.

**O gene transportador de dopamina.** Existem várias razões pelas quais o gene transportador de dopamina (DAT, SLC6A3) tem sido considerado um candidato adequado para TDAH. O medicamento estimulante cátions, que são eficazes no tratamento do TDAH, bloqueiam o transportador de dopamina como um mecanismo de ação para alcançar seus efeitos terapêuticos (Spencer et al 2000). Em camundongos, a eliminação da função do gene SLC6A3 leva a duas características sugestivas de TDAH: hiperatividade e déficits no comportamento inibitório. E tal como as crianças com TDAH, tratar estes ratos "nocauteados" com estimulantes reduz a sua hiperatividade (Gainetdinov et al 1999b; Giros et al 1996). Achados semelhantes foram observados quando a atividade do SLC6A3 foi reduzida para 10% do normal (Zhuang et al 2001).

O modelo de camundongo knockout SLC6A3 mostra as potenciais complexidades das associações gene-doença. A perda do gene SLC6A3 tem muitos efeitos biológicos: inicialmente, esses camundongos apresentam aumento da dopamina extracelular, duplicação da taxa de síntese de dopamina (Gainetdinov et al 1998), diminuição da dopamina.

mina e tirosina hidroxilase no corpo estriado (Jaber et al 1999), e uma perda quase completa do funcionamento dos autoreceptores de dopamina (Jones et al 1999). Eventualmente, os mecanismos de feedback reduzem a produção de dopamina dos neurônios do estriado, levando a um estado hipodopaminérgico (Gainetdinov et al 1999a). Bezaud et al (1999) mostraram que camundongos sem função SLC6A3 não experimentaram morte celular dopaminérgica induzida por neurotoxina, e outro estudo encontrou um efeito gradiente tal que camundongos com zero, um e dois genes SLC6A3 funcionais mostraram suscetibilidade crescente a neurotoxinas (Gainetdinov et al 1997). Estes estudos sugerem que diferenças individuais no SLC6A3 podem mediar a suscetibilidade a neurotoxinas com afinidade pelo transportador de dopamina.

Em adultos com TDAH, Dougherty et al (1999) mediram a atividade do transportador de dopamina no estriado por tomografia computadorizada por emissão de fóton único com o radiofármaco Altropane marcado com iodo-123. Eles descobriram que a atividade do transportador de dopamina estava elevada em aproximadamente 70% em adultos com TDAH. Este achado foi replicado por Krause et al (2000) com um ligante diferente (TRODAT-1). Após o tratamento com metilfenidato, a ligação do ligante ao transportador de dopamina foi reduzida a níveis normais. Em contraste, van Dyck et al (2002) não encontraram níveis alterados do transportador de dopamina, possivelmente devido ao uso de um ligante diferente, o iodo-123-beta-CIT.

Usando um estudo de associação familiar, Cook et al (1995) relataram pela primeira vez uma associação entre TDAH e o alelo de 10 repetições de um polimorfismo de repetição em tandem localizado na região 3 = não traduzida de SLC6A3. Uma meta-análise realizada por Curran et al (2001) de nove amostras independentes de 664 transmissões parentais heterozigóticas informativas encontrou um pequeno OR positivo, mas não significativo (1,16). Esses investigadores encontraram evidências de heterogeneidade significativa entre os conjuntos de dados. Vários dos estudos originais incluídos na meta-análise apresentaram resultados mais fortes quando todos os dados (não apenas dados de trios completos) foram considerados (Daly et al 1999; Waldman et al 1998). Um estudo (Barr et al 2001c) examinou um haplótipo entre o alelo de 10 repetições e os SNPs no íntron 9 e no éxon 9 que estavam em forte desequilíbrio de ligação e encontrou um haplótipo significativamente associado ao TDAH. Em uma meta-análise de 11 amostras familiares (9 das quais se sobrepõem à meta-análise de Curran et al [2001]), Maher et al (2002) relataram um OR não significativo de 1,27.

Desde a publicação das duas meta-análises, vários estudos adicionais apareceram na literatura. Todd et al (2001a) relataram em uma grande amostra familiar de gêmeos, não encontrando nenhuma associação com o alelo de 10 repetições para o diagnóstico categórico de TDAH do DSM-IV, subtipos ou uma série de oito classes latentes baseadas em sintomas de TDAH. . Numa amostra de 110 famílias taiwanesas, Chen et al (2003) encontraram uma associação com o alelo de 10 repetições (OR 2,9). Payton et al (2001b) estratificaram pares de gêmeos idênticos na escala de avaliação DuPaul e compararam pontuações altas concordantes ( $n = 50$ ) com pontuações baixas ( $n = 42$ ) e encontraram uma tendência não significativa para aumento da frequência do alelo de 10 repetições entre altas pontuações. artilheiros. Um estudo de caso-controle encontrou frequências alélicas essencialmente iguais nos casos e nos indivíduos controle (Smith EA et al 2003). Dois outros estudos examinaram características quantitativas, em vez da presença ou ausência de TDAH, para associação com SLC6A3. Um grupo relatou uma associação com o aumento da gravidade dos sintomas, conforme avaliado por uma lista de verificação de critérios do DSM-IV (Waldman et al 1998). Muglia et al (2002a) testaram a associação entre alelos SLC6A3 e TDAH usando dados quantitativos derivados de duas escalas de avaliação, mas nenhuma associação foi detectada quando o TDAH foi considerado como uma característica contínua.

Quando os resultados dos estudos familiares mencionados acima são agrupados, o OR é pequeno (1,13; IC 95% 1,03-1,24), mas significativo, sugerindo que o gene transportador de dopamina merece uma investigação mais aprofundada, mas que o seu efeito é modesto.

**Dopamina Beta-Hidroxilase.** A dopamina beta-hidroxilase (DBH) é a principal enzima responsável pela conversão da dopamina em norepinefrina. Em sua amostra de síndrome de Tourette, Comings et al (1996b) examinaram um polimorfismo do local de restrição Taq1 no íntron 5 e encontraram uma associação significativa com escores de sintomas de TDAH. Smith e colegas (Smith KM et al 2003) relataram uma análise caso-controle de dois polimorfismos DBH: o polimorfismo Taq1 A (íntron 5) e um polimorfismo de repetição GT localizado aproximadamente 4,5 kb a montante do local de início da transcrição; o último alelo já havia sido associado aos níveis séricos de DAP (Cubells et al 1998). Em sua amostra de 105 casos de TDAH e 68 indivíduos de controle comunitário, a análise de regressão logística indicou uma associação significativa entre o alelo A1 do polimorfismo Taq1 e o TDAH (OR 1,96; IC 95% 1,01–3,79). Para o polimorfismo de repetição GT, o alelo A4 foi significativamente mais comum entre os casos do que nos indivíduos controle.

Além desses estudos de caso-controle, foram relatadas diversas análises de associação familiar de DAP. Daly et al (1999) estudaram o polimorfismo Taq1 em uma amostra irlandesa de 86 trios e 19 pares pais-filhos. Eles encontraram uma associação significativa entre o alelo A2 e TDAH (RR 1,31), que foi amplamente atribuível a casos em que havia história parental de TDAH. Análises adicionais sugeriram que a associação era mais forte para o subtipo combinado de TDAH. Roman et al (2002) encontraram maior apoio para esta associação em uma amostra de 88 famílias brasileiras. Em seu estudo, o alelo A2 foi associado ao TDAH, principalmente ao subtipo combinado. Em contraste com Daly et al, no entanto, a transmissão excessiva do alelo A2 foi mais comum entre famílias sem história parental de TDAH.

Num estudo canadense com 117 famílias com crianças com TDAH, Wigg et al (2002) relataram um excesso de transmissão não significativo do alelo A2. Eles também não observaram nenhuma evidência de ligação ou associação para o polimorfismo de repetição de dinucleotídeo e um polimorfismo de inserção/deleção na região 5= ao local de início da transcrição (ambos os quais foram associados aos níveis séricos de DBH). A análise dos haplótipos destes três polimorfismos também foi negativa. Em uma análise familiar de 104 trios do Reino Unido, Payton et al (2001a) examinaram um SNP G/T no éxon 5 do DBH e não encontraram evidências de associação.

O polimorfismo de repetição de dinucleotídeo também foi estudado por Hawi et al (2003) na amostra irlandesa na qual a associação Taq1 foi previamente observada. Eles também examinaram um polimorfismo do sítio de restrição EcoN1 no éxon 2 e um polimorfismo MspI no íntron 9. Não houve evidência de associação para esses polimorfismos adicionais. Um haplótipo de dois marcadores compreendendo al-Hele 1 do polimorfismo do éxon 2 e A2 do polimorfismo Taq1 foi transmitido preferencialmente aos casos de TDAH. Apesar da evidência mista de associação entre DAP e TDAH, quando os estudos familiares são agrupados, eles sugerem conjuntamente uma associação significativa entre TDAH e o polimorfismo 5= Taq1 (OR 1,33; IC 95% 1,11-1,59).

**Tirosina Hidroxilase.** A tirosina hidroxilase (TH) catalisa a conversão da tirosina em dihidroxifenilalanina e, portanto, desempenha um papel na síntese da dopamina. Até agora, apenas três estudos examinaram a associação entre polimorfismos no gene TH e TDAH. Todos foram negativos. Barr et al (2000b) não encontraram associação entre TDAH e tetranuclearidade.



repetição de maré no íntron 1 em uma amostra de 72 trios mais 10 famílias monoparentais e 15 irmãos afetados. [Payton et al \(2001a\)](#) não encontraram associação com o mesmo polimorfismo e 105 triades. Finalmente, num estudo de caso-controle, [Comings et al \(1995\)](#) não encontraram associação entre esse polimorfismo e TDAH em uma amostra de 74 casos e 89 controles.

**Catecol-O-Metiltransferase.** A catecol-O-metiltransferase (COMT) catalisa um passo importante na degradação da dopamina, norepinefrina e epinefrina. Sete estudos familiares examinaram o polimorfismo Val108Met no gene COMT, que produz uma forma de COMT de alta ou baixa atividade ([Syvanen et al 1997](#)). Cinco deles não encontraram associação significativa ([Barr et al 1999](#); [Hawi et al 2000](#); [Manor et al 2000](#); [Payton et al 2001a](#); [Tahir et al 2000a](#)). Dois estudos relataram associações estatisticamente significativas, embora um estudo ([Eisenberg et al 1999](#)) com 48 crianças corrigiu posteriormente seu relatório para incluir menos transmissão excessiva do alelo Val do que o relatado originalmente (revisado  $p = .048$ ), e o outro ([Qian et al 2003b](#)), o único deles a examinar casos de TDAH chineses em vez de caucasianos, foi significativo apenas quando limitado a casos masculinos.

Nossa análise conjunta desses estudos não mostrou evidência de associação entre TDAH e COMT (OR 1,0,  $p$  ns).

**Monoamina oxidase A.** A monoamina oxidase A

A enzima (MAO-A) modera os níveis de norepinefrina, dopamina e serotonina no sistema nervoso central, e camundongos knockout para MAO-A apresentam numerosas anormalidades nesses sistemas neurotransmissores ([Cases et al 1998](#)). Um estudo de caso-controle do gene MAO-A ligado ao X relatou uma associação entre uma repetição em tandem de 30 pb na região promotora e TDAH em 110 casos de TDAH israelenses do sexo masculino e 19 do sexo feminino em comparação com indivíduos de controle, com um efeito particularmente grande observado no pequeno ( $n = 19$ ) subconjunto de casos femininos ([Manor et al 2002b](#)). Esse estudo também encontrou uma associação entre o polimorfismo de risco e erros de comissão em um teste neuropsicológico de atenção.

A repetição da região promotora também foi significativamente associada ao TDAH em uma amostra de 133 famílias israelenses ([Manor et al 2002b](#)), mas não em um estudo familiar de tamanho semelhante realizado por [Lawson et al \(2003\)](#). Entre 82 famílias chinesas, um polimorfismo de repetição em série de dinucleotídeos foi associado ao TDAH ([Jiang et al 2001](#)), embora um estudo em uma coorte caucasiana não tenha conseguido replicar essa associação ([Payton et al 2001a](#)).

## O Sistema Noradrenérgico

**Receptores Noradrenérgicos: ADRA2A, 2C e 1C.** Três receptores adrenérgicos foram examinados no TDAH. O receptor adrenérgico -2A (ADRA2A) possui um SNP de região promotora (C<sub>1</sub>G, 1291) que foi examinado tanto em análises de caso-controle quanto de base familiar. Em sua amostra de pacientes com síndrome de Tourette, [Comings et al \(1999\)](#) relataram uma associação entre genótipos neste SNP e escores de sintomas de TDAH. Uma análise subsequente da amostra ([Comings et al 2003](#)), que examinou uma ampla gama de sintomas psiquiátricos, concluiu que o alelo G estava associado ao TDAH e a sintomas de oposição desafiadora ou transtorno de conduta, enquanto o alelo C estava associado a um espectro de outros sintomas. condições, incluindo ataques de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, vícios e sintomas afetivos e esquizóides. Em contraste com estes resultados positivos em pacientes com TDAH com síndrome de Tourette, dois estudos familiares não conseguiram detectar associação entre ADRA2A e o diagnóstico de TDAH ([Roman et al 2003](#); [Xu et al 2001](#)), mas um deles encontrou uma associação significativa de o alelo G com escores elevados de sintomas de desatenção e combinados ([Roman et al 2003](#)).

Polimorfismo de repetição de dinucleotídeo localizado aproximadamente 6

kb do gene que codifica o receptor adrenérgico -2C (ADRA2C) também foi examinado em análises de caso-controle e de base familiar. [Comings et al \(1999\)](#), em sua amostra de casos de síndrome de Tourette e controles, encontraram associação entre esse polimorfismo e escores de sintomas de TDAH, mas não foi significativa após a correção de Bonferroni. Duas análises subsequentes baseadas na família, uma em 103 famílias e outra em 128 famílias, não mostraram nenhuma evidência de associação ([Barr et al 2001b](#); [De Luca et al 2004b](#)). O primeiro estudo também examinou um SNP C-para-T no códon 492 do receptor 1C (ADRA1C) que transforma cisteína em arginina, mas não encontrou nenhuma evidência de ligação ([Barr et al 2001b](#)).

Em resumo, os estudos destes três genes de receptores adrenérgicos no TDAH não sugerem uma associação. Mas como os estudos até o momento foram limitados por amostras pequenas e pelo exame de polimorfismos únicos, investigações adicionais podem ser necessárias.

**O transportador de noradrenalina.** O transportador de noradrenalina (SLC6A2) foi examinado no TDAH porque os medicamentos que bloqueiam o transportador de noradrenalina são eficazes no tratamento do TDAH ([Biederman e Spencer 2000](#)). Em sua amostra de pacientes com síndrome de Tourette, [Comings et al \(2000b\)](#) encontraram evidências de associação de um SNP em SLC6A2 com sintomas de TDAH. Posteriormente, [Barr et al \(2002\)](#) examinaram três SNPs em SLC6A2 (um no éxon 9, no íntron 9 e no íntron 13, respectivamente) em 122 famílias com TDAH e não encontraram nenhuma evidência de associação para

esses loci ou haplótipos que os compõem. Nenhuma associação com SNPs de íntron 7 e íntron 9 foi observada em um estudo de famílias irlandesas ([McEvoy et al 2002](#)) ou com um polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição em um conjunto de famílias com descendentes adultos de TDAH ([De Luca et al 2004a](#)).

## Os receptores de serotonina

**do sistema serotoninérgico: HTR1B e HTR2A.** Dois estudos de associação familiar examinaram um SNP silencioso (G861C) no gene que codifica o receptor HTR1B da serotonina. Em amostras predominantemente caucasianas, ambos os estudos encontraram transmissão excessiva do alelo G, embora esta descoberta só tenha alcançado significância estatística no grande estudo de [Hawi et al \(2002\)](#), que relatou resultados agrupados de quatro locais. Quando [Quist et al \(2003\)](#) analisaram a transmissão paterna, sua associação também alcançou significância. O OR agrupado para o SNP G861C é 1,44 (IC 95% 1,14 –1,83).

O gene do receptor HTR2A da serotonina foi examinado em dois estudos de caso-controle. [Zoroglu et al \(2002\)](#) não encontraram associações entre os polimorfismos T102C e G1438A e TDAH. Por outro lado, em uma amostra de mulheres com transtorno afetivo sazonal, [Leviton et al \(2002\)](#) encontraram uma associação entre o número de alelos C e pontuações mais altas em uma medida de autorrelato de TDAH infantil. Um segundo polimorfismo codificante no gene do receptor HTR2A (His452Tyr) foi associado ao TDAH em um estudo familiar ([Quist et al 2000](#)), mas não em outro estudo muito maior ([Hawi et al 2002](#)). É digno de nota que o último estudo encontrou uma associação com o alelo His quando famílias de irlandeses

origem foram analisadas isoladamente. O primeiro estudo também não observou associação entre o polimorfismo T102C e o TDAH. O OR agrupado para todos os estudos HTR2A é 1,1 e não é estatisticamente significativo.

No geral, os resultados preliminares sugerem uma associação entre o gene HTR1B e o TDAH, o que merece uma investigação mais aprofundada. As evidências são menos consistentes para o gene HTR2A, mas em grande parte negativas até o momento.

**Transportador de serotonina.** O gene transportador de serotonina (5-HTT; SLC6A4) é talvez o gene mais bem estudado na área psiquiátrica.

genética, com associações relatadas para uma ampla gama de diagnósticos e características (Anguelova et al 2003a, 2003b) Quatro estudos de caso-controle relataram uma associação entre um polimorfismo de inserção/deleção de 44 pb (5-HTTLPR) no promotor região de SLC6A4 e um diagnóstico de TDAH (Seeger et al 2001). Entre 80 crianças com transtorno hiper-cinético com ou sem transtorno de conduta, em comparação com indivíduos controle, o alelo "longo" estava super-representado. Dois estudos subsequentes encontraram resultados semelhantes.

Retz et al (2002), em contraste com outros estudos, examinaram uma medida contínua dos sintomas de TDAH. Zoroglu et al (2002) também examinaram um número variável de polimorfismo de repetições em tandem (VNTR) (STin2) e encontraram uma associação significativa com TDAH. Um pequeno estudo com crianças agressivas também observou uma associação entre o alelo longo do 5-HTTLPR, embora não o VNTR, e o TDAH (Beitchman et al 2003).

Da mesma forma, dois estudos familiares relataram transmissão excessiva do alelo longo do 5-HTTLPR, consistente com os resultados de caso-controle, embora nenhum deles tenha alcançado significância estatística. Em sua amostra de 98 trios, Manor et al (2001) encontraram uma associação significativa com o TDAH do tipo combinado. Kent et al (2002) examinaram dois outros polimorfismos (um SNP na região 3 = não traduzida e uma repetição em tandem) e identificaram associações significativas para o SNP e para um haplótipo incluindo este SNP e 5-HTTLPR. Outro estudo, que examinou medidas comportamentais em 87 crianças adotadas, não encontrou nenhuma associação com o 5-HTTLPR em geral, mas num modelo de regressão incluindo um efeito interativo com o abuso de álcool parental, identificou uma associação significativa (Cadoret et al 2003). Quando os estudos 5-HTTLPR são combinados, o OR agrupado para o alelo longo é 1,31 (IC 95% 1,09 – 1,59).

**Triptofano Hidroxilase.** A triptofano hidroxilase (TPH) é a enzima limitante da taxa de síntese da serotonina, e os polimorfismos do TPH têm sido associados à agressão e impulsividade (Manuck et al 1999). Dois estudos familiares examinaram o gene TPH no TDAH. Um estudo com 69 trios chineses Han não encontrou associação com um SNP (A218C) no intron 7 (Tang et al 2001). Um segundo estudo examinou dois SNPs entre mais de 350 jovens chineses Han com TDAH com e sem dificuldades de aprendizagem e suas famílias (Li et al 2003). Embora nenhum dos SNP apresentasse transmissão tendenciosa individualmente, um haplótipo composto pelos alelos 218A e 6526G parecia ser subtransmitido, particularmente para jovens com TDAH com dificuldades de aprendizagem. Assim, um estudo mais aprofundado da TPH pode ser justificado.

#### Outros genes candidatos a

**receptores de acetilcolina: CHRNA4 e CHRNA7.** Os receptores nicotínicos de acetilcolina são canais iônicos controlados por ligantes compostos por cinco subunidades, uma das quais é a subunidade -4 (CHRNA4), que foi examinada em vários estudos em TDAH. Em uma análise de caso-controle dos escores de sintomas de TDAH entre casos com diagnóstico primário de síndrome de Tourette, Comings et al (2000a) encontraram evidências de associação com um polimorfismo de repetição de dinucleotídeo do intron 1 do gene CHRNA4.

Dois análises do gene baseadas na família fornecem evidências conflitantes. Kent et al (2001) não encontraram nenhuma evidência significativa de associação com um polimorfismo do local de restrição Cfo1 no éxon 5 em um estudo de 68 trios; no entanto, um estudo maior de famílias obtido a partir de uma amostra de gêmeos encontrou associação entre sintomas de TDAH e polimorfismos de CHRNA4. Todd et al (2003) examinaram sete SNPs abrangendo os exons 2 e 5, bem como haplótipos desses marcadores. Além de examinar o fenótipo do TDAH do DSM-IV, eles usaram a análise de classe latente para derivar dois subtipos fenotípicos de sintomas de TDAH: desatento grave e combinado grave. A análise de haplótipos indicou associação entre

entre haplótipos de marcadores, incluindo éxon 2 e haplótipos de marcadores de éxon 2 e 5 com TDAH do DSM-IV, o subtipo desatento do DSM-IV e o subtipo desatento da classe latente. Após correção para comparações múltiplas, uma análise mais aprofundada dos SNPs dentro e ao redor do éxon 2 revelou associação significativa apenas para TDAH desatento de classe latente com um SNP intrônico (G/A) próximo ao limite exon/intron no final 3= do éxon 2. O alelo G foi transmitido em excesso, embora esta descoberta seja baseada em apenas 20 transmissões informativas.

Em um estudo familiar de 206 trios, Kent et al (2001) examinaram o gene que codifica a subunidade -7 da família de receptores nicotínicos de acetilcolina (CHRNA7). Eles não encontraram associação entre TDAH e qualquer um dos três polimorfismos repetidos próximos ao gene.

**Receptores de Glutamato.** Dois estudos familiares examinaram o gene GRIN2A, que codifica uma subunidade do receptor N-metil- D-aspartato (NMDA). O glutamato e o receptor NMDA foram implicados na cognição em estudos com animais e humanos; o gene GRIN2A também é um gene candidato posicional atraente, localizado sob um pico de ligação em 16p13, anteriormente associado ao TDAH (Smalley et al 2002). Numa análise familiar de 238 famílias, um SNP no éxon 5 foi significativamente associado ao TDAH (2 3,7,  $p$  0,04); haplótipos incluindo SNPs adicionais foram mais fracamente associados (Turic et al 2004).

Entre 183 famílias, no entanto, nenhuma evidência de associação foi identificada para este SNP (2.11,  $p$ .74) ou três outros (Adams et al 2004).

**Proteína Associada ao Sinaptossomo 25.** Vários investigadores usaram o modelo de camundongo coloboma para investigar a genética do TDAH. Esses camundongos têm a mutação coloboma, uma deleção hemizigótica de 2 centimorgans de um segmento no cromossomo 2q. A mutação leva à hiperatividade espontânea, atrasos na obtenção de habilidades motoras neonatais complexas, déficits na fisiologia do hipocampo, o que pode contribuir para deficiências de aprendizagem, e déficits na liberação de dopamina dependente de Ca<sup>2</sup> no corpo estriado dorsal (Wilson 2000).

A região de deleção do coloboma inclui o gene que codifica a proteína 25 associada ao sinaptossomo (SNAP-25), uma proteína específica do neurônio implicada na liberação de neurotransmissores excitatórios. Hess et al (1992) sugeriram que a interferência com o SNAP-25 poderia mediar a hiperatividade do camundongo. Como previsto por esta hipótese, quando estes investigadores criaram um transgene SNAP-25 em ratos coloboma, a sua hiperatividade foi reduzida. Além disso, outro trabalho sugeriu que a expressão reduzida de SNAP-25 leva a deficiências de dopamina e serotonina no estriado, que podem estar envolvidas na hiperatividade (Raber et al 1997). O tratamento com anfetamina (mas não com metilfenidato) reverte a hiperatividade do camundongo (Wilson 2000). Este último achado é consistente com o mecanismo de ação destas duas drogas estimulantes. Ambos tratam os sintomas de TDAH bloqueando o transportador de dopamina, mas apenas os casos de anfetamina revertem o transporte de dopamina através do transportador de dopamina, um efeito que poderia compensar a redução da liberação excitatória de dopamina que pode ser uma consequência da mutação SNAP-25.

Hess et al (1995) testaram a ideia de que o homólogo humano do gene do coloboma de camundongo poderia ser responsável pelo TDAH, completando estudos de ligação de famílias com TDAH, usando marcadores no cromossomo humano 20p11-p12, que é sintênico à região de deleção do coloboma. Eles usaram cinco famílias para as quais a análise de segregação sugeria que o TDAH era devido a um único gene influenciado pelo sexo. Mas nenhuma ligação significativa foi detectada entre o TDAH e os marcadores no cromossomo 20p11-p12.

Quatro estudos familiares do SNAP-25 examinaram dois bialélicos

**Tabela 1.** Razões de probabilidade agrupadas significativas para variantes genéticas examinadas em três ou mais estudos de caso-controle ou baseados em família

Gene	Design de estudo	OU agrupado	IC 95%
Receptor D4 de dopamina (éxon III VNTR, 7 repetições)	Família	1,16	1,03–1,31
Receptor D4 de dopamina (éxon III VNTR, 7 repetições)	Controle de caso	1,45	1,27–1,65
Receptor de dopamina D5 (repetição CA, 148 pb)	Família	1,24a	1,12–1,38
Transportador de dopamina (VNTR, 10 repetições)	Família	1,13	1,03–1,24
Dopamina -Hidroxilase (TaqI A)	Controle de caso	1,33	1,11–1,59
SNAP-25 (T1065G)	Família	1,19	1,03–1,38
Transportador de serotonina (5-HTTLPR longo)	Controle de caso	1,31	1,09–1,59
HTR1B (G861C)	Família	1,44	1,14–1,83

OR, razão de chances; IC, intervalo de confiança; VNTR, número variável de repetições em tandem.

<sup>a</sup> Lowe et al 2004.

SNPs (T1069C e T1065G) separados por 4 pb no final 3= do gene (Barr et al 2000a; Brophy et al 2002; Kustanovich et al 2003b; Mill et al 2004b). Barr et al (2000a) relataram inicialmente uma associação modesta de um haplótipo formado por esses dois adjacentes SNPs. No maior estudo desses SNPs, Kustanovich et al (2003b) não detectaram uma associação com esses SNPs, mas notaram uma ligeira predominância de transmissão excessiva paterna do haplótipo implicado por Barr et al. Mas esta descoberta não foi apoiada por Brophy et al (2002). Dois destes estudos, que parecem examinar amostras sobrepostas, investigou um microsatélite em íntron 1, novamente com evidência marginal para uma associação (Mill et al 2002, 2004b). Em outro estudo do mesmo grupo, oito polimorfismos foram investigados (dois microsatélites e seis SNPs) (Mill et al 2004b). Três marcadores individuais (SNP -2015 A/T localizado na suposta região promotora, um microsatélite em íntron 1 e 80609 G/A localizado no íntron 7), foram associados com TDAH. Usando uma abordagem de janela deslizante para investigar os haplótipos, os investigadores examinaram conjuntos de três marcadores haplótipos e detectou evidências mais fortes de associação do que para marcadores individuais. Cada um dos genes candidatos SNAP-25 estudos testaram os mesmos dois SNPs adjacentes, e há pouco acordo entre eles sobre se existe uma associação e qual alelo está associado. Apesar desses resultados conflitantes, as análises agrupadas para T1065G mostram evidências significativas para uma associação com TDAH (OR 1,19; IC 95% 1,03–1,38).

## Discussão

Embora estudos com gêmeos demonstrem que o TDAH é um problema altamente condição hereditária, estudos de genética molecular sugerem que o a arquitetura genética do TDAH é complexa. As poucas varreduras de todo o genoma que foram realizadas até agora mostram resultados divergentes e, portanto, não conclusivos. Em contraste, os muitos estudos de genes candidatos do TDAH produziram evidências substanciais implicando vários genes na etiologia da a desordem. Como mostra a Tabela 1, para os oito genes para os quais o mesma variante foi estudada em três ou mais casos-controle ou estudos baseados na família, sete mostram evidências significativas de associação com TDAH com base no OR agrupado: DRD4, DRD5, DAT, DAP, 5-HTT, HTR1B e SNAP-25.

Os ORs para essas associações variam de 1,18 a 1,46. Esses RUP pequenas são consistentes com a ideia de que a vulnerabilidade genética ao TDAH é mediada por muitos genes de pequeno efeito. Além disso, eles sugerem uma explicação para o fracasso frequente replicar relatórios iniciais de associação: muitos estudos individuais pode não ter poder suficiente para encontrar associações significativas se os efeitos são modestos (Ioannidis et al 2001; Lohmueller et al 2003). Vários outros fatores podem contribuir para resultados inconsistentes.

Por exemplo, estudos em que são utilizados desenhos de caso-controle são também vulnerável à identificação de associações espúrias devido a mistura populacional, uma limitação não presente nas famílias estudos (Devlin et al 2001). Outros estudos examinaram diferentes grupos étnicos, nos quais as frequências alélicas podem diferir, ou usaram diferentes métodos de determinação ou fenotipagem.

Estes efeitos pequenos e por vezes inconsistentes enfatizam a necessidade de futuros estudos de genes candidatos para implementar estratégias que fornecerá poder estatístico suficiente para detectar esses pequenos efeitos. Tais estratégias, que já vêm sendo utilizadas há alguns Genes candidatos ao TDAH, incluem meta-análises, colaboração estudos com amostras grandes ou exame de amostras refinadas fenótipos que podem reduzir a heterogeneidade. Esses fenótipos refinados podem ser definidos examinando subtipos de doenças definidos por sintomas (Curran et al 2003), persistência da doença (Faraone et al 2000b), ou diagnósticos psiquiátricos concomitantes, como como transtorno bipolar (Faraone et al 1997b, 2001a; Wozniak et al 1995) ou transtorno de conduta (Faraone 2001; Faraone et al 1991, 1997a). O uso de medidas da função neuropsiquiátrica ou imagens cerebrais também podem ajudar no refinamento fenotípico, pois tem sido aplicado na esquizofrenia, por exemplo (Egan et al 2001). Além disso, em vez de examinar um único polimorfismo, estratégias que examinam grupos de polimorfismos abrangendo blocos de haplótipos devem fornecer uma avaliação mais completa de genes candidatos. Finalmente, estudos ecogenéticos de interações gene-gene e interações gene-ambiente produziram pistas importantes em outros diagnósticos psiquiátricos, como transtorno depressivo maior (ver, por exemplo, Caspi et al 2003), e provavelmente serão necessário esclarecer melhor os mecanismos pelos quais os genes de risco interagem entre si e com fatores não genéticos para produzir o fenótipo comportamental do TDAH.

*Este trabalho foi apoiado pelo Instituto Nacional de Saúde concede R01HD37694, R01HD37999 e R01MH66877 para SVF, K23MH67060 para RHP e K08MH66072 para AED.*

*Aspectos deste trabalho foram apresentados na conferência "Advancing the Neuroscience of ADHD", 28 de fevereiro de 2004 em Boston, Massachusetts. A conferência foi patrocinada pela Society of Biological Psychiatry através de uma bolsa educacional irrestrita da McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals.*

Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, e outros (2004): Receptor de glutamato, ionotrópico, gene N-metil D-aspartato 2A (GRIN2A) como candidato posicional para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em a região 16p13. *Mol Psychiatry* 9:494 – 499.

- Associação Americana de Psiquiatria (1987): *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental, 3ª Edição Revisada*. Washington, DC: Psiquiatria Americana- Associação Rica.
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003a): Uma revisão sistemática de estudos de associação que investigam genes que codificam receptores de serotonina e o transportador de serotonina: I. Distúrbios afetivos. *Mol Psychiatry* 8:574–591.
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003b): Uma revisão sistemática de estudos de associação que investigam genes que codificam receptores de serotonina e o transportador de serotonina: II. Comportamento suicida. *Mol Psychiatry* 8:646–653.
- Arco-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, et al (2004): O teste de desequilíbrio de pedigree (PDT) replica associação e ligação entre DRD4 e TDAH em pedigrees multigeracionais e estendidos de um isolado genético. *Mol Psychiatry* 9:252–259.
- Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH (1995): Modulação dos níveis de AMP cíclico intracelular por diferentes variantes do receptor D4 da dopamina humana. *J Neurochem* 65:1157–1165.
- Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, et al (2003): Uma varredura do genoma completo em 164 pares de irmãos holandeses com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: evidências sugestivas de ligação nos cromossomos 7p e 15q. *Am J Hum Genet* 72:1251–1260.
- Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al (2000a): Identificação de variantes de DNA no gene SNAP-25 e estudo de ligação desses polimorfismos e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Mol Psychiatry* 5:405–409.
- Barr CL, Feng Y, Wigg KG, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al (2001a): região 5' não traduzida do gene do receptor D4 da dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Med Genet* 105:84-90.
- Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, et al (2002): O gene transportador de noradrenalina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Med Genet* 114:255–259.
- Barr CL, Wigg K, Malone M, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al (1999): Estudo de ligação entre catecol-O-metiltransferase e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Sou J Med Genet* 88:710–713.
- Barr CL, Wigg K, Zai G, Roberts W, Malone M, Schachar R, et al (2001b): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e os receptores adrenérgicos alfa1C e alfa2C. *Mol Psychiatry* 6:334–337.
- Barr CL, Wigg KG, Bloom S, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al (2000b): Evidências adicionais da análise de haplótipos para ligação do gene do receptor D4 da dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Med Genet* 96:244-250.
- Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, et al (2000c): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e o gene para o receptor D5 da dopamina. *Mol Psychiatry* 5:548–551.
- Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, et al (2000d): Estudo de ligação de dois polimorfismos no gene do receptor D3 da dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Sou J Med Genet* 96:114-117.
- Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg KG, Zai G, et al (2001c): O estudo de haplótipos de quatro polimorfismos no locus do transportador de dopamina confirma a ligação ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Biol Psychiatry* 49:333–339.
- Beitchman JH, Davidge KM, Kennedy JL, Atkinson L, Lee V, Shapiro S, et al (2003): O gene transportador de serotonina em crianças agressivas com e sem TDAH e controles correspondentes não agressivos. *Ann NY Acad Sci* 1008:248–251.
- Bezard E, Gross CE, Fournier MC, Dovero S, Bloch B, Jaber M (1999): Ausência de morte neuronal induzida por MPTP em camundongos sem o transportador de dopamina. *Exp Neurol* 155:268–273.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al (1992): Evidências adicionais para fatores de risco genéticos familiares no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Padrões de comorbidade em probandos e familiares em amostras encaminhadas psiquiátrica e pediátrica. *Arch Gen Psychiatry* 49:728–738.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Kneed D, Tsuang MT (1990): Fatores de risco genéticos e psicossociais familiares no transtorno de déficit de atenção do DSM-III. *J Am Acad Psychiatry Infant Adolesc* 29:526–533.
- Biederman J, Spencer T (2000): Tratamentos não estimulantes para TDAH. *Eur Psychiatry Infant Adolesc* 9:151–159.
- Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M (2002): Proteína 25 associada ao sinaptossomo (SNAP-25) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): Evidência de ligação e associação na população irlandesa. *Mol Psychiatry* 7:913–917.
- Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, et al (2003): Associações do polimorfismo do promotor do transportador de serotonina
- fisma com agressividade, déficit de atenção e transtorno de conduta em uma população adotada. *Compr Psychiatry* 44:88–101.
- Cantwell DP (1975): Genética da hiperatividade. *J Psychiatry Psicologica Infantil* 16: 261–264.
- Casos O, Lebrand C, Giros B, Vitalis T, De Maeyer E, Caron MG, et al (1998): Transportadores de membrana plasmática de serotonina, dopamina e noradrenalina medeiam o acúmulo de serotonina em locais atípicos no cérebro em desenvolvimento de monoamina oxidase Um no caute. *J Neurosci* 18: 6914–6927.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al (2003): Influência do estresse da vida na depressão: Moderação por um polimorfismo no gene 5-HTT. *Ciência* 301:386–389.
- Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang YS, Lin SK, Curran S, et al (2003): O gene transportador de dopamina está associado ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em uma amostra de Taiwan. *Mol Psychiatry* 8:393–396.
- Comings D, Gade R, Muhleman D, Sverd J (1995): Nenhuma associação de um polimorfismo de repetição de tetranucleotídeo do gene da tirosina hidroxilase no autismo, síndrome de Tourette ou TDAH. *Biol Psychiatry* 37:484–486.
- Comings D, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, MacMurray J (1999): Efeito aditivo de três genes naradérgicos (ADRA2A, ADRA2C, DBH) no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e dificuldades de aprendizagem em indivíduos com síndrome de Tourette. *Clin Genet* 55:160–172.
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, et al (1991): O locus do receptor de dopamina D2 como um gene modificador em distúrbios neuropsiquiátricos. *JAMA* 266:1793–1800.
- Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al (2000a): Análise multivariada de associações de 42 genes em TDAH, TDO e transtorno de conduta. *Clin Genet* 58:31–40.
- Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al (2000b): Comparação do papel dos genes dopamina, serotonina e noradrenalina no TDAH, TDO e transtorno de conduta: regressão multivariada análise de 20 genes. *Clin Genet* 57:178-196.
- Comings DE, Gonzalez NS, Cheng Li SC, MacMurray J (2003): Uma abordagem de "item de linha" para a identificação de genes envolvidos em distúrbios comportamentais poligênicos: O gene adrenérgico alfa2A (ADRA2A). *Sou J Med Genet* 118B:110–114.
- Comings DE, Muhleman D, Gysin R (1996a): Gene dos receptores D2 da dopamina (DRD2) e suscetibilidade ao transtorno de estresse pós-traumático: um estudo e replicação. *Biol Psychiatry* 40:368–372.
- Comings DE, Wu H, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al (1996b): Herança poligênica da síndrome de Tourette, gagueira, déficit de atenção, hiperatividade, conduta e transtorno desafiador de oposição: O aditivo e subtrativo efeito dos três genes dopaminérgicos – DRD2, DH e DAT1. *Am J Med Gene* 67:264-288.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al (1995): Associação do transtorno de déficit de atenção e do gene transportador de dopamina. *Am J Hum Genet* 56:993–998.
- Coolidge FL, Thede LL, Young SE (2000): Herdabilidade e comorbidade do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade com distúrbios comportamentais e déficits de função executiva: uma investigação preliminar. *Dev Neuropsychol* 17:273–287.
- Cubells JF, van Kammen DP, Kelley ME, Anderson GM, O'Connor DT, Price LH, et al (1998): Dopamina beta-hidroxilase: Dois polimorfismos no desequilíbrio de ligação no gene estrutural DBH associam-se à variação fenotípica bioquímica. *Hum Genet* 102:533–540.
- Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al (2001): Estudo de associação de um polimorfismo do transportador de dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em amostras do Reino Unido e da Turquia. *Mol Psychiatry* 6:425–428.
- Curran S, Rijdsdijk F, Martin N, Marusic K, Asherson P, Taylor E, et al (2003): CHIP: Definindo uma dimensão da vulnerabilidade ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) usando dados de irmãos e individuais de crianças em uma amostra baseada na comunidade. *Sou J Med Genet* 119B:86-97.
- Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M (1999): Mapeando loci de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: Transmissão preferencial de alelos parentais em DAT1, DAP e DRD5 para crianças afetadas. *Mol Psychiatry* 4:192–196.
- De Luca V, Muglia P, Vincent J, Lanktree M, Jain U, Kennedy JL (2004a): Organização genômica do receptor alfa 2C adrenérgico: Estudo de associação em TDAH adulto. *Sou J Med Genet* 127B:65–67.
- Devlin B, Roeder K, Bacanu SA (2001): Métodos imparciais para estudos de associação de base populacional. *Genet Epidemiol* 21:273–284.



- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ (1999): A densidade do transportador de dopamina é elevada em pacientes com TDAH. *Lanceta* 354:2132–2133.
- Edelbrock C, Rende RD, Plomin R, Thompson LA (1992): Um estudo duplo de problemas de comportamento no início da adolescência. In: Wilson J, Erwin G, DeFries DF, eds. Behavior Genetics Association, 22ª Reunião Anual, 2 a 5 de julho de 1992, Clarion Harvest House Hotel, Boulder, Colorado.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al (2001): Efeito do genótipo COMT Val108/158 Met na função do lobo frontal e risco de esquizofrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6917–6922.
- Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al (1999): Estudo de risco relativo de haplótipos de catecol-O-metiltransferase (COMT) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): Associação de o alelo Val de alta atividade enzimática com fenótipo hiperativo impulsivo de TDAH. *Am J Med Genet* 88:497–502.
- Faraone S, Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C, et al (1992): Análise de segregação do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: Evidência para transmissão de um único gene. *Psiquiatria Genet* 2:257–275.
- Faraone S, Biederman J, Garcia Jettton J, Tsuang M (1997a): Transtorno de déficit de atenção e transtorno de conduta: evidência longitudinal para um subtipo familiar. *Psicol Med* 27:291–300.
- Faraone SV (2001): Relatório da segunda reunião internacional da Rede de Genética Molecular do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. *Am J Med Gene* 105:255–258.
- Faraone SV, Biederman J (1998): Neurobiologia da hiperatividade com déficit de atenção transtorno de atividade. *Biol Psiquiatria* 44:951–958.
- Faraone SV, Biederman J (2000): Natureza, criação e déficit de atenção transtorno de peratividade. *Rev* 20:568-581.
- Faraone SV, Biederman J, Keenan K, Tsuang MT (1991): Separação entre transtorno de déficit de atenção e transtorno de conduta do DSM-III: evidências de um estudo genético familiar de pacientes psiquiátricos infantis americanos. *Psicol Med* 21: 109-121.
- Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T (1997b): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade com transtorno bipolar: um subtipo familiar? *J Am Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 36:1378–1387; discussão 1387–1390.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E, Williamson S, Wilens T, Spencer T, et al (2000a): Estudo familiar de meninas com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Psiquiatria* 157:1077–1083.
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC (2001a): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade com transtorno bipolar em meninas: mais evidências de um subtipo familiar? *J Afeta Desordem* 64:19-26.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al (2000b): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos: uma visão geral. *Biol Psiquiatria* 48:9-20.
- Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001b): Meta-análise da associação entre o alelo de 7 repetições do gene do receptor d(4) da dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Psiquiatria* 158: 1052–1057.
- Faraone SV, Sargento J, Gillberg C, Biederman J (2003): A prevalência mundial de TDAH: é uma condição americana? *Psiquiatria Mundial* 2:104-113.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al (2002): Uma varredura genômica ampla para loci envolvidos no transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade. *Am J Hum Genet* 70:1183–1196.
- Gainetdinov RR, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG (1997): O transportador de dopamina é necessário para a neurotoxicidade do MPTP in vivo: Evidência de camundongos sem o transportador. *J Neurochem* 69:1322–1325.
- Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG (1999a): Hiperdopamina funcional em camundongos knock-out para transportadores de dopamina. *Biol Psiquiatria* 46:303–311.
- Gainetdinov RR, Jones SR, Fumagalli F, Wightman RM, Caron MG (1998): Reavaliação do papel do transportador de dopamina na homeostase do sistema de dopamina. *Res Cérebro Res Cérebro Rev* 26:148-153.
- Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG (1999b): Papel da serotonina no efeito calmante paradoxal dos psicoestimulantes na hiperatividade. *Ciência* 283:397–402.
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC (1992): Transtorno de déficit de atenção em gêmeos com deficiência de leitura: Evidência de uma etiologia genética. *J Abnorm Child Psychol* 20:303–315.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996): Hiperlocomção e indiferença à cocaína e anfetamina em camundongos sem o transportador de dopamina. *Natureza* 379:606 – 612.
- Gjone H, Stevenson J, Sundet J (1996): Influência genética em problemas relacionados à atenção relatados pelos pais em uma amostra de gêmeos da população geral norueguesa. *J Am Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 35:588 –598.
- Goodman R, Stevenson J (1989): Um estudo duplo de hiperatividade: I. Um exame de pontuações e categorias de hiperatividade derivadas de questionários Rutter para professores e pais. *J Psiquiatria Psicológica Infantil* 30:671–689.
- Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S, et al (2003): Alta prevalência de alelos raros do receptor de dopamina D4 em crianças com diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Mol Psiquiatria* 8:536 –545.
- Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al (2002): Sistema serotoninérgico e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): um locus de suscetibilidade potencial no receptor 5-HT (1B) gene em 273 famílias nucleares de uma amostra multicêntrica. *Mol Psiquiatria* 7:718 –725.
- Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhege F, Nothen M, Greenwood T, et al (2003): O mapeamento do desequilíbrio de ligação em DAT1, DRD5 e DBH restringe a busca por alelos de suscetibilidade ao TDAH nesses loci. *Mol Psiquiatria* 8:299 – 308.
- Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M (2000): Nenhuma associação entre o polimorfismo do gene catecol-O-metiltransferase (COMT) e TDAH em uma amostra irlandesa. *Am J Med Genet* 96:241–243.
- Hess EJ, Jinnah HA, Kozak CA, Wilson MC (1992): Hiperatividade locomotora espontânea em um mutante de camundongo com uma deleção incluindo o gene Snap no cromossomo 2. *J Neurosci* 12:2865–2874.
- Hess EJ, Rogan PK, Domoto M, Tinker DE, Ladda RL, Ramer JC (1995): Ausência de ligação do TDAH aparentemente mediado por um único gene com a região sintênica humana do mutante de camundongo Coloboma. *Am J Med Genet* 60:573–579.
- Holmes J, Payton A, Barrett J, Harrington R, McGuffin P, Owen M, et al (2002): Associação de DRD4 em crianças com TDAH e problemas de conduta comórbidos. *Sou J Med Genet* 114:150 –153.
- Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK (2003): Um estudo de associação familiar de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e alelos TaqI A do receptor D2 de dopamina. *Chang Gung Med J* 26:897–903.
- Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, Todd RD (2000): Um estudo duplo de comportamentos desatentos, agressivos e ansiosos/deprimidos. *J Am Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 39:469 – 476.
- Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG (2001): Validade de replicação de estudos de associação genética. *Nat Genet* 29:306-309.
- Jaber M, Dumartin B, Sagne C, Haycock JW, Roubert C, Giros B, et al (1999): Regulação diferencial da tirosina hidroxilase nos gânglios da base de camundongos sem o transportador de dopamina. *Eur J Neurosci* 11:3499 –3511.
- Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, et al (2001): Estudos de ligação entre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e os genes da monoamina oxidase. *Sou J Med Genet* 105:783–788.
- Jones SR, Gainetdinov RR, Hu XT, Cooper DC, Wightman RM, White FJ, et al (1999): Perda de funções de autorreceptores em camundongos sem o transportador de dopamina. *Natl Neurosci* 2:649-655.
- Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al (2002): Evidência de que a variação no gene transportador de serotonina influencia a suscetibilidade ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): Análise e análise agrupada. *Mol Psiquiatria* 7:908 –912.
- Kent L, Middle F, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M, Feehan C, et al (2001): Polimorfismo do gene da subunidade alfa4 do receptor nicotínico de acetilcolina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Psiquiatria Genet* 11:37–40.
- Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, et al (2002): Genes do sistema dopaminérgico no TDAH: Rumo a uma hipótese biológica. *Neuropsicofarmacologia* 27:607–619.
- Krause K, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000): Aumento do transportador de dopamina no estriado em pacientes adultos com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: Efeitos do metilfenidato medidos por tomografia computadorizada por emissão de fóton único. *Neurosci Lett* 285:107–110.
- Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, et al (2003a): Teste de desequilíbrio de transmissão de polimorfismos de genes candidatos relacionados à dopamina em TDAH: Confirmação de associação de TDAH com DRD4 e DRD5. *Mol Psiquiatria* 9:711–717.
- Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF (2003b): Transmissão paterna tendenciosa de alelos de risco SNAP-25 no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Mol Psiquiatria* 8:309 –315.
- Lanau F, Zenner M, Civelli O, Hartman D (1997): A epinefrina e a norepinefrina atuam como agonistas potentes no receptor D4 da dopamina humana recombinante. *J Neurochem* 68:804-812.

- Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CF, Norton N, e outros (2003): Análise de associação entre monoamina oxidase A e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Sou J Med Genet* 116B:84 – 89.
- Levitan R, Masellis M, Basile V, Lam R, Jain U, Kaplan A, et al (2002): Polimorfismo do gene do receptor de serotonina-2A (HTR2A) associado ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade infantil (TDAH) em mulheres adultas com transtorno afetivo sazonal. *J Afeta Desordem* 71:229–233.
- Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Muglia P, Basile VS, Jain U, et al (2004): Desatenção e disforia infantil e obesidade adulta associadas a o gene do receptor D4 da dopamina em mulheres que comem demais com doenças sazonais Transtorno afetivo. *Neuropsicofarmacologia* 29:179–186.
- Levy F, Hay D, McStephen M, Wood C, Waldman I (1997): Déficit de atenção transtorno de hiperatividade: uma categoria ou um continuum? Análise genética de um estudo de gêmeos em larga escala. *J Am Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 36:737–744.
- Li J, Wang YF, Zhou RL, Yang L, Zhang HB, Wang B (2003): [Associação entre polimorfismos do gene da triptofano hidroxilase e atenção transtorno de déficit de hiperatividade com ou sem transtorno de aprendizagem]. *Zhong-hua Yi Xue Za Zhi* 83:2114–2118.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN (2003): A meta-análise de estudos de associação genética apoia uma contribuição de variantes comuns para a suscetibilidade a doenças comuns. *Nat Genet* 33:177–182.
- Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, et al (2004): Conjunto análise do marcador DRD5 conclui associação com TDAH confinada a os subtipos predominantemente desatentos e combinados. *Sou J Hum Genet* 74:348–356.
- Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM (2002): Sistema de dopamina genes e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: uma meta-análise. *Psiquiatria Genet* 12:207–215.
- Manor I, Corbex M, Eisenberg J, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Tyano S, e outros al (2004): Associação do receptor de dopamina D5 com déficit de atenção transtorno de hiperatividade (TDAH) e pontuações em um desempenho contínuo teste (TOVA). *Sou J Med Genet* 127B:73–77.
- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al (2001): Estudo de associação familiar do promotor do transportador de serotonina polimorfismo de região (5-HTTLPR) no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Am J Med Genet* 105:91–95.
- Manor I, Kotler M, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, et al (2000): Falha em replicar uma associação entre o polimorfismo catecol-O-metiltransferase transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em um segundo, coorte israelense recrutada de forma independente. *Sou J Med Genet* 96:858 – 860.
- Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP (2002a): As repetições curtas do DRD4 conferem risco ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em um projeto baseado na família e prejudicam o desempenho em um ambiente familiar. teste de desempenho contínuo (TOVA). *Mol Psiquiatria* 7:790–794.
- Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, e outros (2002b): Estudos familiares e de associação de monoamina oxidase A e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): transmissão preferencial da longa repetição da região promotora e sua associação com desempenho prejudicado em um teste de desempenho contínuo (TOVA). *Mol Psiquiatria* 7:626 – 632.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF (1999): Traços relacionados à agressão e à raiva associados a um polimorfismo de o gene da triptofano hidroxilase. *Biol Psiquiatria* 45:603–614.
- Martin N, Scourfield J, McGuffin P (2002): Efeitos do observador e herdabilidade de sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância. *Ir J Psiquiatria* 180:260 –265.
- Matheny AP, Jr., Brown AM (1971): Atividade, coordenação motora e atenção: diferenças individuais em gêmeos. *Perceba Habilidades Mot* 32:151–158.
- McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Dell'Homme M, Cantor RM, et al (2000): Evidência de ligação de um polimorfismo de duplicação em tandem a montante do gene do receptor D4 da dopamina (DRD4) com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). *Mol Psiquiatria* 5:531–536.
- McEvoy B, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M (2002): Nenhuma evidência de ligação ou associação entre os polimorfismos do gene transportador de norepinefrina (NET) e TDAH na população irlandesa. *Sou J Med Genet* 114:665–666.
- Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richards S, et al (2002): Estudo de associação de um microsatélite SNAP-25 e hiperatividade com déficit de atenção transtorno. *Am J Med Genet* 114:269-271.
- Mill J, Curran S, Kent L, Richards S, Gould A, Virdee V, et al (2001): Atenção transtorno de déficit de hiperatividade (TDAH) e o receptor D4 de dopamina gene: Evidência de associação, mas sem ligação em uma amostra do Reino Unido. *Mol Psiquiatria* 6:440 – 444.
- Mill J, Curran S, Richards S, Taylor E, Asherson P (2004a): Polimorfismos em o gene do receptor D5 da dopamina (DRD5) e TDAH. *Sou J Med Genet* 125B:38-42.
- Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P (2004b): Haplótipo a análise do SNAP-25 sugere um papel na etiologia do TDAH. *Mol Psiquiatria* 9:801–810.
- Morrison JR, Stewart MA (1971): Um estudo familiar da criança hiperativa síndrome. *Biol Psiquiatria* 3:189 –195.
- Morrison JR, Stewart MA (1973): O status psiquiátrico das famílias legais de adotaram crianças hiperativas. *Psiquiatria Arch Gen* 28:888 – 891.
- Muglia P, Jain U, Inkster B, Kennedy JL (2002a): Um locus de característica quantitativa análise do gene transportador de dopamina em adultos com TDAH. *Neuro-psicofarmacologia* 27:655–662.
- Muglia P, Jain U, Kennedy JL (2002b): Um teste de desequilíbrio de transmissão de o polimorfismo do gene do receptor de dopamina D3 Ser9 / Gly no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos. *Comportamento cerebral Res* 130:91–95.
- Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM (1998): Efeitos genéticos sobre a sintomatologia do TDAH em gêmeos de 7 a 13 anos: resultados de um inquérito telefônico. *Comportamento Genet* 28:83–99.
- Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, e outros (2001a): Examinando a associação entre polimorfismos de genes candidatos na via da dopamina e hiperatividade com déficit de atenção transtorno: um estudo de base familiar. *Am J Med Genet* 105:464 – 470.
- Payton A, Holmes J, Barrett JH, Sham P, Harrington R, McGuffin P, e outros (2001b): Genes de suscetibilidade para uma medida de traço de déficit de atenção transtorno de hiperatividade: um estudo piloto em uma amostra não clínica de gêmeos. *Psiquiatria Res* 105:273–278.
- Qian Q, Wang Y, Li J, Yang L, Wang B, Zhou R (2003a): [Estudos de associação de polimorfismos do gene do receptor D4 da dopamina e do gene transportador de dopamina em pacientes chineses Han com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade]. *Pequim Da Xue Xue Bao* 35:412–418.
- Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li G, Wang B, Glatt S, et al (2003b): Baseado na família e estudos de associação caso-controle de catecol-O-metiltransferase no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade sugerem dimorfismo sexual genético. *Sou J Med Genet* 118B:103–109.
- Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, e outros (2000): Evidências do gene do receptor HTR2A da serotonina como fator de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). *Mol Psiquiatria* 5:537–541.
- Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, e outros (2003): O gene do receptor 5-HT1B da serotonina e a hiperatividade do déficit de atenção transtorno. *Mol Psiquiatria* 8:98 –102.
- Raber J, Mehta PP, Kreifeldt M, Parsons LH, Weiss F, Bloom FE, et al (1997): Camundongos mutantes hiperativos do Coloboma exibem déficits regionais e específicos do transmissor na neurotransmissão. *J Neurochem* 68:176-186.
- Retz W, Rosler M, Suppran T, Retz-Junginger P, Thome J (2003): Dopamina Polimorfismo do gene do receptor D3 e comportamento violento: Relação com impulsividade e psicopatologia relacionada ao TDAH. *Transmissão Neural J* 110: 561–572.
- Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M (2002): Associação de psicopatologia relacionada ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e traços de personalidade com o polimorfismo da região promotora do transportador de serotonina. *Neurosci Lett* 319:133–136.
- Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI (2003): Herdabilidade de problemas de atenção em crianças: I. resultados transversais de um estudo com gêmeos, de 3 a 12 anos. *Am J Med Genet B Neuropsiquiatria Geneta* 117:102–113.
- Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2001): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um estudo de associação com ambos o gene transportador de dopamina e o gene receptor de dopamina D4. *Am J Med Gene* 105:471–478.
- Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2002): Evidências adicionais para a associação entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e o gene da dopamina-beta-hidroxilase. *Sou J Med Geneta* 114:154-158.
- Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH (2003): É o gene do receptor adrenérgico alfa-2A (ADRA2A) associado ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade? *Sou J Med Genet* 120B:116 –120.
- Rowe DC, den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, et al (1999): O polimorfismo DRD2 TaqI e sintomas de atenção transtorno de déficit de hiperatividade. *Mol Psiquiatria* 4:580 –586.

- Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID (2001): Dois genes de dopamina relacionados a relatos retrospectivos de desatenção na infância e sintomas de transtorno de conduta. *Mol Psiquiatria* 6:429–433.
- Schmitz S, Fulker DW, Mrazek DA (1995): Comportamento problemático no início e meia infância: uma análise genética do comportamento inicial. *J Psicologia Infantil Psiquiatria* 36:1443–1458.
- Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001): Polimorfismo funcional dentro o promotor do gene transportador de serotonina está associado a graves distúrbios hiperinéticos. *Mol Psiquiatria* 6:235–238.
- Sherman D, Iacono W, McGue M (1997): Dimensões do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: Um estudo duplo de desatenção e impulsividade hiperatividade. *J Am Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 36:745–753.
- Silberg J, Rutter M, Meyer J, et al (1996): Influências genéticas e ambientais na covariação entre hiperatividade e distúrbio de conduta em gêmeos juvenis. *J Psiquiatria Psicológica Infantil* 37:803–816.
- Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, e outros al (2002): Ligação genética do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em cromossomo 16p13, em uma região implicada no autismo. *Sou J Hum Genet* 71:959–963.
- Smith EA, Russell A, Lorch E, Banerjee SP, Rose M, Ivey J, et al (2003): Aumento de colina talâmica medial encontrada em pacientes pediátricos com transtorno obsessivo-compulsivo versus depressão maior ou controle saudável assuntos: Um estudo de espectroscopia de ressonância magnética. *Biol Psiquiatria* 54:1399–1405.
- Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, et al (2003): Associação do gene da dopamina beta hidroxilase com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: análise genética do estudo longitudinal de Milwaukee. *Sou J Med Genet* 119B:77–85.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T (2000): Farmacoterapia da atenção transtorno de déficit de hiperatividade. *Psiquiatria Infantil Adolescente Clin North Am* 9:77–97.
- Say S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV (2000): Adotivo e famílias biológicas de crianças e adolescentes com TDAH. *Geléia Acad Psiquiatria Infantil Adolescente* 39:1432–1437.
- Stevenson J (1992): Evidência de uma etiologia genética na hiperatividade em crianças. *Comportamento Genet* 22:337–344.
- Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I (1997): Polimorfismo genético de catecol-O-metiltransferase (COMT): Correlação do genótipo com variação individual da atividade S-COMT e comparação do alelo frequências na população normal e pacientes parkinsonianos na Finlândia. *Farmacogenética* 7:65–71.
- Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ (2000a): Não associação entre catecolamina-metil-transferase (COMT) de baixa e alta atividade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em um amostra de crianças turcas. *Am J Med Genet* 96:285–288.
- Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ (2000b): Associação e ligação de DRD4 e DRD5 com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma amostra de crianças turcas. *Mol Psiquiatria* 5:396–404.
- Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S (2001): Falta de associação entre o polimorfismo A218C do gene da triptofano hidroxilase e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na população chinesa Han. *Sou J Med Genet* 105:485–488.
- Thapar A, Harrington R, Ross K, McGuffin P (2000): A definição de TDAH afeta a herdabilidade? *JAMAcad ChildAdolesc Psychiatry* 39:1528–1536.
- Thapar A, Hervas A, McGuffin P (1995): Os escores de hiperatividade infantil são altamente hereditário e mostra efeitos de competição entre irmãos: evidências de estudos com gêmeos. *Comportamento Genet* 25:537–544.
- Todd RD, Jong YJ, Lobos EA, Reich W, Heath AC, Neuman RJ (2001a): Não associação do polimorfismo 3' VNTR do gene transportador de dopamina com subtipos de TDAH em uma amostra populacional de gêmeos. *Sou J Med Genet* 105:745–748.
- Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ (2003): Análise mutacional do Gene da subunidade alfa 4 do receptor nicotínico de acetilcolina no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: evidência de associação de um polimorfismo intrônico com problemas de atenção. *Mol Psiquiatria* 8:103–108.
- Todd RD, Neuman RJ, Lobos EA, Jong YJ, Reich W, Heath AC (2001b): Falta de associação de polimorfismos do gene do receptor D4 da dopamina com TDAH subtipos em uma amostra populacional de gêmeos. *Sou J Med Genet* 105:432–438.
- Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, e outros (2004): Acompanhamento dos achados de ligação genética no cromossomo 16p13: Evidência de associação do gene 2A do receptor N-metil-D aspartato glutamato polimorfismo com TDAH. *Mol Psiquiatria* 9:169–173.
- van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM, e outros al (2002): Disponibilidade inalterada do transportador de dopamina na atenção de adultos transtorno de déficit de hiperatividade. *Am J Psiquiatria* 159:309–312.
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, e outros (1992): Múltiplas variantes do receptor D4 da dopamina na população humana. *Natureza* 358:149–152.
- Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, e outros (1998): Associação e ligação do gene transportador de dopamina e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças: Heterogeneidade devido ao subtipo diagnóstico e gravidade. *Am J Hum Genet* 63:1767–1776.
- Wigg K, Zai G, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, e outros (2002): Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e o gene da dopamina beta-hidroxilase. *Am J Psiquiatria* 159:1046–1048.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (2002): Déficit de atenção/hiperatividade desordem ao longo da vida. *Ano Rev Med* 53:113–131.
- Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC (2000): Etiologia da desatenção e hiperatividade/impulsividade em uma amostra comunitária de gêmeos com aprendizagem dificuldades. *J Abnorm Child Psychol* 28:149–159.
- Willerman L (1973): Nível de atividade e hiperatividade em gêmeos. *Criança Dev* 44:288–293.
- Wilson MC (2000): Mutante de camundongo Coloboma como modelo animal de hipercinesia e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Neurosci Biobehav Rev* 24:51–57.
- Wozniak J, Biederman J, Mundy E, Mennin D, Faraó SV (1995): Um piloto estudo familiar sobre mania de início na infância. *J Am Acad Child Adolesc Psychia-try* 34:1577–1583.
- Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, e outros (2001): Estudo de ligação do receptor alfa2A adrenérgico no déficit de atenção famílias com transtorno de hiperatividade. *Sou J Med Genet* 105:159–162.
- Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG, e outros (2001): Hiperatividade e habituação de resposta prejudicada em camundongos hiperdopaminérgicos. *Proc Natl Acad Sci EUA* 98:1982–1987.
- Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, et al (2002): Significado do gene transportador de serotonina 5-HTTLPR e número variável de polimorfismo de repetição em tandem no déficit de atenção e hiperatividade transtorno. *Neuropsicobiologia* 45:176–181.