

**MARIA APARECIDA DA SILVA**

**Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade no adulto  
(TDAH): perfil sócio-demográfico e estudo de genes candidatos**

**Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Psiquiatria  
Orientador: Prof. Dr Homero Pinto  
Vallada Filho**

**São Paulo  
2005**

**“Não nossa ciência não é uma ilusão. Ilusão seria  
imaginar que aquilo que a ciência não nos pode dar,  
podemos conseguir em outro lugar”**

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao meu orientador Dr Homero P.Vallada Filho pela oportunidade e incentivo.**

**Ao meu co-orientador Dr Mário R. Louzã pela continência .**

**À Dra Cathy L. Barr pela disponibilidade.**

**À Tânia pela “palavra que conforta, silêncio que respeita, lágrima que corre...”**

**À Roseli e Elisabete Miracca por me ensinarem o valor do pragmatismo.**

**À Juliana Parreira, Karen, Elisa Ikenaga, Quirino, Jaqueline, Débora , Josefina,  
Eliza Fukushima pelas tantas contribuições.**

**À FAPESP por apoiar este projeto registrado sob o número 03/13779-4**

## SUMÁRIO:

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

INTRODUÇÃO	1
1.Aspectos históricos.....	1
2.Quadro clínico.....	4
3.Comorbidades.....	5
4.Critérios diagnósticos.....	7
4.1 Critérios do DSM-IV.....	7
4.2 Critérios de UTAH.....	7
5. Bases neurobiológicas do TDAH.....	8
5.1 Estudos genético-epidemiológicos.....	8
5.1.1) Estudos de famílias.....	8
5.1.2) Estudos com gêmeos.....	10
5.1.3) Estudos com adotivos.....	12
5.2) Estudos neurobiológicos.....	13
6) Genes candidatos para TDAH.....	15
6.1) Genes dopaminérgicos.....	15
6.1.1) Gene que codifica para o transportador da dopamina (DAT1).....	15
6.1.2) Genes que codificam para os receptores da dopamina.....	17
6.1.2 a) Gene que codifica para o receptor da dopamina subtipo 2 (DRD2).....	18
6.1.2b) Gene que codifica para o receptor da dopamina subtipo 4 (DRD4).....	19
6.2) Genes noradrenérgicos.....	21
6.2.1) Genes que codificam para os receptores 2Adrenérgicos (ADRA2A) e para o receptor 2C (ADRA2C).....	21
6,3) Genes do sistema serotoninérgico.....	22
6.4) Genes que codificam enzimas metabolizadoras de neurotransmissores.....	22
6.4.1) Gene que codifica para a enzima dopaminaβ-hidroxilase.....	22
6.4.2) Gene que codifica para a enzima Catecol-O-Metiltransferase.....	23
6.4.3) Gene que codifica para as enzimas Monoamino-oxidase.....	23
II) JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	24
III) OBJETIVOS .....	25
IV) HIPÓTESES.....	26
V) MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
1) Amostra.....	27

2) Procedimentos.....	28
3) Métodos.....	29
3.1) Extração de DNA.....	29
3.2) Análise dos polimorfismos do gene SL6A3 (DAT1).....	30
3.2.1) Análise do polimorfismo VNTR na região 3' não codificadora do exon 15.....	30
3.2.2) Análise do polimorfismo do exon 9.....	31
3.2.3) Análise do polimorfismo do íntron 8.....	32
3.2.3) Análise do polimorfismo do íntron 14.....	32
3.3) Análise do polimorfismo do gene para o transportador da dopamina subtipo. 4 (DRD4).....	32
3.4) Análise estatística.....	33
.	
VII) RESULTADOS.....	36
VIII) DISCUSSÃO.....	48
IX) CONCLUSÕES.....	58
.	
XI) ANEXOS.....	59
Trabalhos originados a partir da dissertação.....	59
Critérios diagnósticos do DSM-IV para o TDAH.....	60
.	
XII) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

°C - Graus Celsius

µg - Micrograma

µl - Microlitro

µM – Micromolar

A – Nucleotídeo adenina

AMPc – “Adenosine Monophosphate cyclase”

ADRA2A- Gene noradrenérgico que codifica para o receptor  $\alpha_2$  adrenérgico

ADRA2C- Gene noradrenérgico que codifica para o receptor  $\beta_2$  adrenérgico

C – Nucleotídeo citosina

CID10 – Classificação Internacional das Doenças

COMT- Enzima catecol-O-Metiltransferase

DAT – Proteína transportadora de dopamina

DAT1- Gene que codifica para o transportador da dopamina

DMSO - Dimetil sulfoxido

DNA - Ácido desoxiribonucleico

dNTPs - Deoxinucleotídeos trifosfato

DRD2- Gene que codifica para o transportador da dopamina subtipo 2

DRD4- Gene que codifica para o transportador da dopamina subtipo 4

DSM-III-R – “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder- 3<sup>a</sup> Edition”

DSM-IV- “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder- 4<sup>a</sup> Edition”

D $\beta$ H- Enzima dopamina  $\beta$  hidroxilase

EDTA - Ácido etilenodiaminotetraacético

ETDT – “Extended Transmission Disequilibrium Test”

FBAT – “Family Based Association Test”

G – Nucleotídeo guanina

g.l. – Grau de liberdade

h<sup>2</sup>- Herdabilidade

HCl - Ácido clorídrico

HHRR – “Haplotype-based Haplotype Relative Risk”

HRR- “Haplotype relative risk”

KCl - Cloreto de potássio

KDa - KiloDalton

M - Molar

mA – Miliampere

MAO- Enzima monoamino oxidase

mg - Miligrama

ml - Mililitro

mM – Milimolar

NaCl – Cloreto de sódio

NE- Noradrenalina

ng - Nanograma

p - Braço curto de um cromossomo

*p* - Nível de significância

pb - Pares de bases

PCR - Reação em cadeia da polimerase (Polimerase chain reaction)

pmol – Picomol

PRODATH- Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade no adulto

PROGENE- Programa de Genética e Farmacogenética do IPq-HC-FMUSP

q - Braço longo de um cromossomo

SDS - Dodecil sulfato de sódio

SLC6A3 – Gene que codifica para o transportador de dopamina

SLC6A3- Gene que codifica para o transportador da dopamina

SPSS – “Statistical Package for the Social Sciences”

T – Nucleotídeo timina

TDAH- Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TDT- “Transmit disequilibrium test”

Transt.- Transtorno

Tris - HCl - Tris (hidroximetil) aminometano hidrocloreto

U – Unidades

VNTR- “Variable number of tandem repeats”

*vs*- Versus

WURS- Escala de avaliação de Wender e Utah

$X^2$  – Qui quadrado

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência de Comorbidades (DSM-IV) entre 346 adultos que continuaram com diagnóstico de TDAH.
Tabela 2	Estudos de associação entre transtorno déficit de atenção e hiperatividade e o polimorfismo da região 3' não codificadora do gene para o transportador de dopamina.
Tabela 3	Estudos de associação o alelo com 7 repetições de 48 pb do éxon 3 do gene DRD4 em TDAH.
Tabela 4	Estado civil no grupo de pacientes (n=102) conforme a faixa etária.
Tabela 5	Dados sociodemográficos dos 102 pacientes com TDAH.
Tabela 6	Condição profissional dos 102 pacientes com TDAH.
Tabela 7	Frequência de atendimento psiquiátrico/psicoterápico prévio ao tratamento no PRODATH em 42 pacientes (54 pacientes não procuraram ajuda anteriormente)
Tabela 8	Frequências dos genótipos em pacientes e controles para os polimorfismos da região 3' não codificadora, íntron 8 e íntron 14 do gene DAT1.
Tabela 9	Frequência dos alelos do gene DAT1: região 3' não codificadora, íntron 8 e íntron14 e éxon 9.
Tabela 10	Distribuição alélica e genotípica do gene para o receptor da dopamina subtipo 4 (DRD4) éxon 3.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Herdabilidade do TDAH.
- Figura 2 Representação da estrutura do exon/intron do gene DAT1 e do transportador da dopamina.
- Figura 3 Representação da estrutura molecular de um receptor de dopamina.
- Figura 4 Representação da estrutura do gene para o transportador da dopamina subtipo 4 (DRD4).
- Figura 5 Gel representativo da análise do polimorfismo do tipo VNTR da região 3' não codificadora do exon 15 do gene DAT1 em pacientes com déficit de atenção e hiperatividade no adulto.
- Figura 6 Gel representativo da análise do polimorfismo do exon 9 do gene DAT1 em pacientes com déficit de atenção e hiperatividade no adulto.

## RESUMO

### **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade no adulto (TDAH): perfil sócio-demográfico e estudo de genes candidatos**

**Introdução:** O TDAH afeta em torno de 2% a 6% das crianças em idade escolar e aproximadamente 2/3 persistem com sintomas na vida adulta. Os sintomas se caracterizam por impulsividade, desatenção e hiperatividade. O sistema dopaminérgico pode estar relacionado em sua patofisiologia. **Método:** Estudo observacional tipo caso-controle numa população de 102 adultos com diagnóstico de TDAH conforme critérios diagnósticos do DSM-IV e 481 controles sem transtornos psiquiátricos. Foi investigado as variantes dos genes que codificam o transportador da dopamina (DAT1) e o receptor de dopamina subtipo 4 (DRD4). **Resultados:** O TDAH apresentou predominância para o sexo masculino (61,8%), maioria da raça branca (86,3%), e escolaridade alta (90,2% com > II grau completo). Clinicamente, observaram-se prejuízos funcionais (educacional e profissional) nesse grupo. Encontrado diferenças nas distribuições entre alelos e genótipos para variantes do DAT1 e do DRD4 entre pacientes e controles. **Conclusões:** O presente estudo é o primeiro relato descritivo no Brasil sobre uma amostra de pacientes adultos com TDAH. Os resultados obtidos clinicamente são muito semelhantes a outros estudos realizados em países com diferentes culturas. Os principais estudos com associação positiva entre TDAH e os genes DAT1 e DRD4 foram realizados numa população infantil. Mais investigações envolvendo adultos com TDAH são necessárias, bem como amostras maiores a fim de elucidar o potencial envolvimento dos genes DAT1 e gene DRD4 como fator de risco para TDAH.

## SUMMARY

### **Attention deficit disorder (ADHD): socialdemographic description and study of candidates genes**

**Background:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is an early onset neuropsychiatric disorder that affects 2% to 6% of school-age children and into adulthood in as 2/3 of the cases. Symptoms include impulsivity, inattention and hyperactivity. Its pathophysiology is thought to involve the dopaminergic pathway. These symptoms appears in childhood, but the course of the condition and the expression in adulthood is not well characterized yet. **Method:** This study consists in selecting adults with DSM-IV ADHD. The association between variants of the gene coding for the dopamine transporter (DAT1) and for the dopamine receptor gene subtype4 (DRD4) was also investigated in 102 patients with ADHD and in 481 healthy controls. **Results:** Our ADHD group presented a predominance of males (61,3%), 86,3% were Caucasians and 90,2% had higher education level (least college level). It was also observed a decreased performance in occupational and academic activities in this group. We found difference of distribution of the DAT1 and DRD4 variant genes between the case and controls. **Conclusions:** The present report is the first on a Brazilian AHD adult population and the clinical results are quite similar to others observed in other countries in different cultures. In view of previous positive reports in child ADHD, further caracterization of the phenotype is required to clarify the potential role of DAT1 and DRD4 as a risk factor in ADHD.