

Componentes Bióticos e Genéticos relacionados ao TDAH: Revisão de Literatura

Biotic and Genetic Components related to ADHD: Literature Review

*Bruno Cesar Circunvis, Beatriz Fernanda Bonfim de Souza, Danielle das Neves
Bespalhok, Marcelo Berwanger de Oliveira*

Universidade Estadual de Maringá - Maringá - Paraná

Endereço para correspondência:

Bruno Cesar Circunvis

Rua Santos Dumont, 669, CEP 87160-000, Mandaguaçu - PR

E-mail: bc.circunvis@gmail.com

Resumo

O TDAH é um transtorno do desenvolvimento do autocontrole que afeta a atenção, o controle de impulsos e o nível de atividade, sendo assim uma forma extrema de transtorno de comportamento. Entretanto, atualmente é reconhecido como um transtorno do desenvolvimento neurológico, que influencia no comportamento. A existência do transtorno e a validade do diagnóstico dependiam da descoberta de suas bases biológicas e cerebrais e dos cálculos de seu potencial de risco, e embora a causa precisa do TDAH continue sendo pesquisada, existem evidências que implicam nas vastas estruturas cerebrais, neuroquímicas. Tais susceptibilidades biológicas não são os únicos fatores influentes no desenvolvimento da patologia, mas são sem dúvida, os mais importantes. Por se tratar de um tema relacionado a neurociências e genética, esta revisão de literatura procura discutir e aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos neurais relacionados ao aprendizado, memória, para maior compreensão dos possíveis fatores biológicos envolvidos sobre o tema, a fim de melhorar e instrumentalizar a prática dos profissionais que atuam no contexto educacional. Outro importante fato, é a abordagem do diagnóstico mais preciso, evitando assim o uso indiscriminado de fármacos sem a real necessidade.

Palavras-chave: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, aspectos neurobiológicos e genéticos, psicoestimulantes.

Abstract

ADHD is a developmental disorder of self-control that affects attention, impulse control, and activity level, thus being an extreme form of behavioral disorder. However, it is currently recognized as a neurodevelopmental disorder, which influences behavior. The existence of the disorder and the validity of the diagnosis depended on the discovery of its biological and cerebral bases and the calculations of its potential of risk, and although the precise cause of the ADHD continues being investigated, there are evidences that imply in the cerebral, neurochemical structures. Such biological susceptibilities are not the only influential factors in the development of pathology but are undoubtedly the most important. Because this is a topic related to neurosciences and genetics, this literature review seeks to discuss and deepen the

knowledge about neural mechanisms related to learning, memory, for a better understanding of the possible biological factors involved in the subject, in order to improve and instrumentalize the practice of professionals who work in the educational context. Another important fact is the more accurate diagnosis approach, thus avoiding the indiscriminate use of drugs without the real need.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, neurobiological and genetic aspects, psychostimulants.

INTRODUÇÃO

A cada ano vem sendo miríade o número de estudos neuropsiquiátricos sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), por se tratar de um distúrbio neuropsiquiátrico cada vez mais corriqueiro entre crianças em idade escolar, mas que pode continuar durante toda a vida, e é caracterizado por comportamentos de desatenção, impulsividade e hiperatividade, identificando assim, a tríade clássica do quadro clínico, existindo heterogeneidade neste, com variação dos déficits sociais, comportamentais e cognitivos ⁽¹⁾.

A prevalência estimada do distúrbio pode variar de 5% a 7% entre as diversas etnias e aproximadamente 2% a 5% em adultos. A prevalência é de 5,4 milhões de crianças e 10,3 milhões de adultos, e é estimado para ocorrer na maioria das etnias ⁽²⁾.

Os dados de um estudo recente envolvendo auto relatos de pais indicam que o TDAH aumentou 43% em todas as culturas e etnias desde 2011, e que 1 em cada 8 crianças e adolescentes tiveram um diagnóstico deste transtorno. Entre estas, a proporção de gênero é de 3 meninos para 1 menina e entre os adultos, a proporção de gênero é de 2:1 ou menor ⁽²⁾.

As primeiras referências aos transtornos hipercinéticos na literatura médica, iniciaram-se no meio do século XIX, e desde então, sua nomenclatura vem sofrendo alterações contínuas. Na década de 40, surgiu a designação “lesão cerebral mínima”, que em 1962, foi modificada para “disfunção cerebral mínima”, reconhecendo-se que as alterações características da síndrome relacionam-se mais a disfunções nas vias nervosas do que propriamente a lesões nas mesmas ⁽³⁾. No entanto, o psiquiatra norte americano Leon Eisenberg, foi o maior defensor da ideia de que o transtorno tem sido descrito e diagnosticado de forma equivocada, em situações onde os comportamentos problemáticos são na verdade, consequência das vivências sociais da criança, ou seja, a influência do meio ambiente/social, e crítico ferrenho do excesso de uso de medicamentos e aos diagnósticos exagerados de TDAH.

O TDAH é um transtorno do desenvolvimento do autocontrole que afeta a atenção, o controle de impulsos e o nível de atividade, sendo assim uma forma extrema de transtorno de comportamento. Entretanto, atualmente é reconhecido como um transtorno do desenvolvimento neurológico, que influencia no comportamento ⁽²⁾.

Mais que uma doença, comumente associa-se a outras morbidades, como o distúrbio de conduta, o comportamento desafiante-opositor e distúrbios de aprendizado, além de problemas emocionais em etapas subsequentes na vida ⁽⁴⁾.

A dificuldade em manter a atenção é um dos sintomas mais persistentes nas crianças com tal síndrome, sendo esses indivíduos constantemente rotulados como indisciplinados, que sonham acordadas, que não escutam, que estão sempre perdendo objetos, que são esquecidas e facilmente distraídas pelo ambiente em que estão inseridas, que precisam de constante atenção e auxílio, que não concluem nada do que iniciam, pela própria dificuldade de atentar e de seguir regras, em estado nefelibata ⁽⁵⁾.

A desatenção pode ser identificada pela dificuldade de se ater a detalhes ou erros por descuido em atividades escolares e de trabalho, dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas, parecendo não escutar quando lhes dirigem a palavra, não seguem instruções e não terminam tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais, têm dificuldades em organizar tarefas e atividades, evitam ou relutam em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante, perdendo coisas necessárias para tarefas ou atividades, facilmente distraíndo-se por estímulos alheios à tarefas e apresentam esquecimentos em atividades diárias ⁽¹⁾.

A hiperatividade caracteriza-se pela frequente agitação das mãos ou pés, inquietude na cadeira, abandonar seu lugar em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado, correr ou escalar em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado, pela dificuldade em brincar ou envolver-se silenciosamente em atividades de lazer, estar frequentemente agitada e fala demasiada ^(1,5).

Os sintomas de impulsividade são frequentemente observados por respostas precipitadas antes das perguntas terem sido concluídas, regularmente ter dificuldade em esperar sua vez em se expressar e constantemente interrompem a fala do interlocutor ^(1,5).

Pesquisas têm sido feitas em diferentes países e demonstraram a existência do transtorno entre 3% e 9%. A diferença entre as médias levantadas nesses estudos seria consequência do critério utilizado para definir o transtorno ^(1,6).

Nos EUA, entre a população escolar, o índice é de 3% a 15%. Na Alemanha, cerca de 9% Facion ⁽⁷⁾. Já no Brasil, Rohde et al. ⁽⁸⁾ apontam para um índice de 5,8%. O estudo feito na cidade de Salvador, na Bahia, por Freire e Pondé ⁽⁹⁾, informa que as crianças com TDAH em idade escolar chegam a um índice entre 5,5% e 8,5%. Os autores acrescentam que a média do transtorno em estudos feitos em comunidade é de 10,3%, tendo os meninos uma prevalência de 9,2% e as meninas de 3%.

O diagnóstico do TDAH fundamenta-se no quadro clínico comportamental, já que não existe um marcador biológico específico que contemple todos os casos desse transtorno. Não existe, portanto, nenhum teste psicométrico, neurológico ou laboratorial que permita diagnosticar o TDAH. O diagnóstico é o resultado da análise de informações obtidas de várias fontes e em diversas situações, incluindo desde a queixa feita no consultório do profissional, até as informações obtidas mediante entrevistas e escalas com os pais ou responsáveis, professores e a anamnese da criança ⁽⁴⁾.

Entretanto, existe uma testagem psicológica, o teste do WISC cujos subtestes de números e aritmética que compõe o fator de resistência a distração são importantes para reforço do diagnóstico interlocutor ^(1,5).

Uma das grandes preocupações atuais dentro do debate bioético e neuroético em torno do TDAH, diz respeito à separação entre o tratamento das patologias da atenção e a otimização das habilidades atentas, requeridas principalmente pelo espaço ocupacional e escolar ⁽¹⁰⁾.

É necessário assim, um diagnóstico preciso para poder separar o indivíduo com real transtorno ou somente a busca da melhora da “performance” atenta. Estas questões estão situadas no centro do debate sobre o diagnóstico do TDAH e seu tratamento, pois para Gordon & Keiser ⁽¹¹⁾ as controvérsias em torno disso nascem primeiramente de sua face interna, onde os sintomas que definem o transtorno (desatenção, impulsividade e hiperatividade) são em menor grau, traços comuns da natureza humana. Todo indivíduo é em certa medida um pouco desatento, impulsivo, desorganizado, e nem sempre finaliza as tarefas almejadas, especialmente quando o sujeito em questão é uma criança de 6 ou 7 anos de idade. Contudo, para que o

diagnóstico seja definido, seus sintomas devem ser quantitativamente anormais, o que os torna signos da patologia é sua intensidade.

Diagnósticos imprecisos levam ao uso inadequado do cloridrato de metilfenidato. Sua vinculação ao diagnóstico de TDAH tem sido fator predominante de justificativa para tal crescimento. No Brasil, os estudos científicos sobre o mau uso da substância ainda são pouco difundidos, mas há evidências, inclusive apontadas pela imprensa com base em estudos norte-americanos que apontam para tal fato.

A existência do transtorno e a validade do diagnóstico dependiam da descoberta de suas bases biológicas e cerebrais e dos cálculos de seu potencial de risco, e embora a causa precisa do TDAH continue sendo pesquisada, há evidências que implicam nas vastas estruturas cerebrais, neuroquímicas que estão altamente relacionadas pela responsabilidade genética, tais suscetibilidades biológicas não são os únicos fatores influentes no desenvolvimento da patologia, mas são sem dúvida, os mais importantes. Em um estudo, Havey ⁽¹²⁾ comparou a percepção de professores holandeses e americanos sobre a causa e a incidência do TDAH. Os resultados demonstraram que os primeiros pensavam que a etiologia do transtorno estava mais ligada a aspectos bioquímicos, enquanto os professores americanos pensavam que estava mais ligado à combinação de fatores ambientais e bioquímicos.

JUSTIFICATIVA

A revisão da literatura foi realizada utilizando as bases de dados do Google Acadêmico, Web of Science e PubMed. O critério de seleção das palavras-chave, foi a utilização dos descritores citados nos artigos clássicos sobre o tema de estudo. Após a busca com os descritores clássicos, efetuou-se uma nova pesquisa utilizando-se dos demais temas sugeridos pelos autores selecionados.

Por se tratar de um tema relacionado a neurociências e genética, é necessário discutir e aprofundar não somente o entendimento sobre os mecanismos neurais relacionados ao aprendizado, memória, mas para maior compreensão dos fatores biológicos envolvidos sobre o tema, a fim de melhorar e instrumentalizar a prática dos profissionais que atuam no contexto educacional.

Outro importante fato é a abordagem do diagnóstico mais preciso, evitando assim o uso indiscriminado de fármacos sem a real necessidade.

Por este motivo, houve a necessidade de se adotar o procedimento descrito acima. O critério de inserção utilizado no presente estudo foi a seleção de artigos cujo tema relacionava-se diretamente com o assunto abordado.

RESULTADOS

Aspectos Neurobiológicos, Ambientais e Genéticos que influenciam no TDAH

Estudos que focam a associação entre TDAH e complicações na gestação ou no parto apoiam a ideia de que problemas como toxemia, eclampsia, duração do parto, estresse fetal, baixo peso ao nascer e uso de álcool e nicotina predisponham ao TDAH ⁽¹³⁾.

Outros fatores que afetam processos específicos implicados no transtorno, como, por exemplo, danos cerebrais perinatais no lobo frontal, podem relacionar-se indiretamente com a doença, já que atingem processos de atenção, motivação e planejamento ⁽¹⁴⁾.

A etiologia do transtorno é multifatorial, ou seja, o fenótipo do TDAH resulta da interação de vários aspectos biológicos, genéticos, cerebrais e ambientais que atuam na manifestação de seus diversos quadros clínicos. Assim, os dados que fundamentam esta ideia surgem das pesquisas neurológicas, a partir de tecnologias de imagem cerebral, como ressonância magnética (MRI), demonstrando a diminuição de atividade neural na região frontal, córtex cingulado anterior e nos gânglios da base de pacientes com TDAH e estudos de biologia molecular. Com os resultados destes estudos, foi possível demonstrar que o diagnóstico do TDAH é real, pois é visível biologicamente uma condição maligna⁽³⁾.

É considerado como uma característica genética complexa, sendo estas apresentadas preferencialmente em famílias e não podem ser explicadas apenas por fatores culturais e ambientais, pois a interação entre variantes genéticas combinadas a exposição ambiental e possíveis eventos casuais, ajudam a desencadear, acelerar ou proteger contra processo da doença⁽¹⁵⁾. Devido essas razões, a agregação familiar compartilha uma proporção maior de informações genéticas e exposições ambientais do que os indivíduos escolhidos ao acaso na população, sendo o indivíduo afetado por herança consanguínea, estar mais propenso a interações gene-gene e gene-ambiente e desencadearam a doença no probando do que em indivíduos não relacionados a ele⁽¹⁵⁾.

Quanto mais próximo é o parentesco entre dois indivíduos de uma família, mais alelos eles têm em comum, herdados dos seus antepassados. Além disso, não seguem as regras de segregação genéticas mendelianas, devido não resultarem de herança monogênica (de um ou dois alelos de efeito maior em um único locus), como ocorre nos distúrbios mendelianos dominantes e recessivos e sim de fatores poliméricos (quantitativos). Também pode ser explicado pela presença de heterogeneidade genética e genotípica significativas⁽¹⁵⁾. Além de influências como presença de alelos comuns, a interação com outros genes não conhecidos e a baixa penetrância, devido a efeitos epistáticos ou pleiotrópicos, a ausência de uma detecção fenótipo claro devido a polialelia, e por fim, fatores ambientais desconhecidos⁽¹⁶⁾.

Maher et al.⁽¹⁷⁾ analisando o TDAH em função do número de sintomas, sugeriram uma herança codominante. Atualmente, o mais aceito é que a transmissão do TDAH ocorre por meio de vários genes alelos de pequeno efeito, que interagem entre si e com o ambiente, conferindo suscetibilidade ao transtorno.

Estudos com Marcadores Genéticos

Diversos estudos em epidemiologia genética têm sido usados com o advento de técnicas cada vez mais modernas de biologia molecular, havendo o interesse crescente em identificar quais seriam os genes envolvidos na fisiopatologia de vários transtornos neuropsicológicos. A maior parte desses estudos busca avaliar sua associação com genes relacionados a circuitos cerebrais que fazem parte dos mecanismos fisiopatológicos do quadro.

Os estudos de ligação avaliam se um determinado marcador genético com localização conhecida cossegrega com o fenótipo ao longo de gerações. Quando dois loci gênicos estão situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, eles tendem a ser transmitidos conjuntamente (linkage), sem ocorrer recombinação entre os cromossomos homólogos (crossing-over). Portanto, se os membros afetados de uma família sempre herdarem um marcador genético, a variante gênica para a doença provavelmente se localiza próximo ao marcador. A principal limitação do estudo é a necessidade da avaliação de várias gerações de famílias com múltiplos afetados, pois muitos transtornos são chamados de complexos⁽¹⁸⁾.

A análise de segregação avalia se a transmissão do fenótipo estudado ao longo das gerações nas famílias, pode ser explicado por algum modelo genético mendeliano. Alguns dos modelos genéticos avaliados por análises de segregação mendeliana, tais como: não transmissão; autossômico dominante; autossômico recessivo; poligênico (vários genes de pequeno efeito); multifatorial (vários genes de pequeno efeito somados a influência ambiental) e misto⁽¹⁸⁾.

Estudos de associação avaliam polimorfismos situados em genes candidatos. O polimorfismo é uma variação encontrada no DNA que está presente em mais de 1% da população, e estes podem ser por troca de uma única base nitrogenada (single nucleotide polymorphism – SNP), ou por variação do número de repetições de uma sequência de bases em determinado locus (variable number of tandem repeats – VNTR). Assim, escolhe-se o gene candidato a ser pesquisado a partir de alguma hipótese que o relacione ao transtorno estudado. Essa escolha pode basear-se em características clínicas, fisiopatológicas ou de resposta terapêutica a determinados psicofármacos.

Estudos de desequilíbrio de ligação que usam ferramentas moleculares como os marcadores SNPs, podem fornecer uma alternativa eficiente aos estudos com microssatélites, uma vez que estes são mais abundantes e menos suscetíveis a mutações. Haplótipos multialélicos compreendendo vários SNPs são mais informativos que SNPs individuais e podem ser extremamente úteis para determinar a significância de um gene candidato em uma doença específica, bem como estreitar a região de interesse no loco relacionado à doença em questão⁽¹⁹⁾.

Evidências Farmacológicas Ligadas ao TDAH

Evidências farmacológicas e de estudos com animais favoreceram inicialmente a teoria dopaminérgica do TDAH, onde um déficit de dopamina nas regiões corticais e do striatum, seriam responsáveis pela manifestação dos sintomas deste transtorno⁽¹⁴⁾.

A ideia da hipofunção dopaminérgica, surgiu em função da ação do metilfenidato, uma vez que este medicamento aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, em regiões bem específicas como o striatum⁽²⁰⁾.

O Cloridrato de Metilfenidato, mais conhecido como metilfenidato (MTF), é um derivado da piperidina, um composto orgânico encontrado em plantas, e que possui estrutura semelhante às anfetaminas, estas por sua vez agem atuando como potentes estimulantes do sistema nervoso central⁽²¹⁾.

O mecanismo de ação do MTF ainda não foi totalmente elucidado, porém acredita-se que como é um análogo da anfetamina, ativando o sistema de excitação principalmente no córtex pré-frontal, em regiões límbicas e no estriado, estimulando os receptores α e β adrenérgicos diretamente, ou a liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, indiretamente. Seu início de ação dá-se em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e meia-vida de duas a três horas. Existe, portanto, o aumento da concentração extracelular de dopamina, por inibir a recaptação dessa catecolamina por meio de seu respectivo transportador⁽²²⁾.

Esta substância foi sintetizada pela primeira vez em 1944 por Leandro Panizzon, sendo que, em 1954 onde teve início os testes em humanos. A sua comercialização se iniciou somente em 1955 pela Ciba-Geigy com o nome comercial de Ritalina®. Inicialmente indicado para o tratamento da narcolepsia, um raro transtorno do sono, somente a partir dos anos 60, estudos começaram a ressaltar os benefícios do MTF para tratamento de crianças hiperativas e distraídas. Hoje, sua principal indicação terapêutica é para o tratamento TDAH em crianças⁽²³⁾.

O TDAH tem um forte componente genético, com taxa de hereditariedade de 0,75 a 0,91. Estudos genéticos têm sido dirigidos para genes que são envolvidos na

disfunção da neurotransmissão dopaminérgica, na área frontal (pré-frontal, frontal motora, giro cíngulo), regiões subcorticais (estriado, tálamo médio dorsal) e a região límbica cerebral (núcleo accumbens, amígdala e hipocampo), e até mesmo no cerebelo e no corpo caloso, evidenciando alterações destas regiões cerebrais, resultando na impulsividade do paciente⁽²⁴⁾.

Assim, as insuficiências nos circuitos do córtex pré-frontal e amígdala, a partir da neurotransmissão das catecolaminas, resultam nos sintomas de esquecimento, distraibilidade, impulsividade e desorganização⁽²⁵⁾.

Faraone et al.⁽²⁶⁾ concluíram que 57% das crianças com TDAH têm pais afetados com o transtorno, com um risco de 15% entre irmãos. Também confirmaram esta teoria os estudos feitos com gêmeos monozigotos, nos quais constatou-se a concordância de 51%, enquanto em dizigotos a concordância é de 33%, com maior incidência de TDAH em familiares de primeiro grau do indivíduo afetado.

Para corroborar com tais evidências neurológicas, estudos genéticos indicam que a maioria dos genes específicos implicados no TDAH codificam sistemas de sinais de catecolaminas e incluem o transportador de dopamina (DAT), transportador de noradrenalina (NET), receptores dopaminérgicos D4 e D5, dopamina b-hidroxilase e a proteína-25 (SNAP-25) que facilitam a liberação dos neurotransmissores implicados no TDAH^(27, 28).

Estrutura, Função e Ferramentas moleculares utilizadas em estudos dos genes candidatos envolvidos no TDAH.

Segundo Giros⁽²⁹⁾, o gene denominado DAT ou SLC6A3, foi mapeado na região 5p15.3 e consiste de 15 éxons intercalados por 14 íntrons totalizando uma extensão de mais de 60 Kb. A porção codificadora começa dentro do éxon 2 e termina no início do éxon 15. O gene tem um único sítio para o início da transcrição e muitos éxons individuais, que codificam um único domínio transmembrana com 620 aminoácidos, expressa seletivamente em neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos, fazendo parte da grande família de transportadores dependentes de sódio e cloreto.

O DAT faz o intermédio na recaptação de dopamina na fenda sináptica após sua liberação, controlando temporal e espacialmente a atividade de liberação e recaptação de dopamina nos terminais pré-sinápticos. Esta proteína desempenha, portanto, um papel fundamental na regulação da neurotransmissão dopaminérgica e consequentemente na regulação das funções motoras, emocionais, cognitivas e endócrinas⁽²⁹⁾.

LaHoste et al.⁽³⁰⁾ foram os primeiros a detectar a associação do TDAH com um polimorfismo do gene DRD4. Estes autores verificaram associação com o alelo de 7 repetições (48pb) de um VNTR (número variável de repetições em tandem) no éxon 3 do gene 13q12.11.

Greenwood et al.⁽³¹⁾ analisaram 14 SNPs que compreendiam desde a região promotora até o VNTR na região 3' e encontraram um haplótipo da região 3' com 4 SNPs (entre éxon 9 e éxon 15) mais o 3' VNTR em Desequilíbrio de Ligação (DL) com o transtorno bipolar. Em um estudo posterior, o mesmo grupo analisou os mesmos 14 SNPs mais o VNTR da região 3' para caracterizar as relações de DL entre eles, bem como ao longo do gene. Neste estudo foi observado um DL segmentado no gene, com alto grau de DL na região 5' cobrindo aproximadamente 27 Kb (região promotora distal até o éxon 6 e na região 3'.

Barr et al.⁽³²⁾ analisaram este VNTR de 40pb da região 3' e mais dois polimorfismos de sítio de restrição no íntron 9 e no éxon 9 do loco DAT1. Estes autores verificaram associação apenas com o VNTR (alelo 10R). A análise dos haplótipos

mostrou associação com um deles que continha o alelo 10R. Hawi e colaboradores em 2003 analisaram além do VNTR citado, dois polimorfismos na região codificadora (éxon 9 e 15 e três polimorfismos na região franqueadora do gene, um na região 5' e dois na região 3'). Neste estudo foi replicada a associação do VNTR da região 3' com o TDAH.

Outros resultados preliminares indicam que polimorfismos em um gene Receptor de Dopamina D4, situado no cromossomo 13q12.11 estudado em heredogramas de famílias afetadas por TDAH, sugerem que os genes nessa localização podem influenciar o TDAH e o desempenho das funções executivas. Além disso, outro estudo de ligações revelou que a região do cromossomo 3q13 estava vinculada a uma medida composta das funções executivas e a sintomas de desatenção próprios do TDAH, sugerindo esses déficits. Este gene sintetiza uma proteína que capta o excesso de dopamina entre os neurônios. Uma falha no DNA deste gene produz menos proteína captadora, conseqüentemente, aumentando a adrenalina, causando euforia^(33, 34).

Acosta⁽³⁵⁾ discute a relação de vários loci e sua relação com o TDAH, dentre eles: sistema catecolaminérgico do receptor da dopamina 4 (DRD4-7), receptor de dopamina 5 (DRD5-148 bp), receptor de dopamina 2 (DRD2), transportador de dopamina (DTA-10), dopamina B-hidroxilase (DBH), tirosina hidroxilase (TH), catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoamina oxidase A, tendo interesse especial no receptor 4 e o transportador de dopamina no sistema noradrenérgico, os receptores ADRA2A, ADRA2C e ADRA1C, e o transportador de norepinefrina, no sistema serotoninérgico, receptores de serotonina HTR1B e HTR2A, e o transportador de serotonina e hidroxilase de triptofano, todos eles ligados ao TDAH.

Outro gene candidato que pode estar ligado ao transtorno é o BDNF, localizado na região cromossômica 11p14.1. Este gene é pertencente à família de fatores tróficos que regulam o desenvolvimento, manutenção, função e programação morte celular de neurônios. Em mamíferos, os NTs compreendem quatro tipos: fator de crescimento nervoso (NGF), neurotrófico derivado do cérebro factor (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) e neurotrofina 4 (NT-4). São sintetizados como precursores glicosilados de aproximadamente de 32 kDa, denominadas proneurotrofinas, que são proteoliticamente clivadas para formar NTs maduros. Os efeitos biológicos das NTs são mediados pela ativação de um ou mais dos três membros da família de quinase, relacionada à tropomiosina (Trk) receptor de tirosina quinases (TrkA, TrkB e TrkC)⁽³⁶⁾.

O BDNF é liberado de plaquetas, o que levou o seu extenso uso como biomarcador facilmente acessível para transtornos mentais. O grau em que os níveis de BDNF no sangue refletem os níveis de BDNF no cérebro. Um estudo de Sartorius et al.⁽³⁷⁾, relataram positivas as correlações entre BDNF sérico e BDNF tanto no córtex pré-frontal e hipocampo, sugerindo que existe uma ligação entre fontes de BDNF no soro e no cérebro.

Um estudo com ratos tratados com Metilfenidato em uma idade precoce, exibiu níveis aumentados de proteína BDNF no córtex pré-frontal em comparação com o grupo tratado com solução salina. Em outro estudo, foi replicado o mesmo experimento, encontrando e demonstrando aumento dos níveis de RNAm para BDNF no hipocampo⁽³⁸⁾.

Outro estudo clínico examinou os níveis plasmáticos de BDNF em 28 crianças com TDAH, antes e após 6 semanas de tratamento com Metilfenidato. Os níveis médios de BDNF plasmáticos significativamente maiores foram observados após o tratamento do que antes do tratamento, e um foi encontrada correlação entre o aumento nos níveis de BDNF e melhora nos sintomas de hiperatividade com tratamento⁽³⁹⁾.

O TDAH é uma doença do desenvolvimento neurológico e BDNF desempenha um papel crucial no desenvolvimento neurológico. Kent et al. ⁽⁴⁰⁾ investigaram o polimorfismo em uma amostra familiar de 341 probandos de TDAH britânicos e irlandeses brancos e seus pais. Eles encontraram transmissão preferencial do alelo BDNF Val66 com um forte efeito paterno, sugerindo um efeito genético do BDNF no TDAH e envolvimento de um processo epigenético. Val66 sendo um alelo de risco ao TDAH foi alvo de vários estudos genéticos subsequentes, que relataram aumento da frequência deste alelo em pacientes com TDAH.

Li et al. ⁽⁴¹⁾ testaram a associação de Val66Met em crianças chinesas (170 pacientes com TDAH e 155 controles não afetados, com idade entre 6-16 anos). O alelo Val66 demonstrou uma maior frequência em mulheres com TDAH do que nos controles ($P = 0,029$), o que sugeriu uma associação específica do sexo entre BDNF e TDAH.

CONCLUSÃO

Embora os estudos que relacionam alguns genes candidatos ao TDAH ainda apresentem resultados divergentes e inconclusivos, existem indícios suficientes para sugerir que a genética e o meio ambiente tem relação direta com o transtorno, muito provavelmente isso seja devido à quantidade de genes que possam estar envolvidos com esse transtorno e da grande influência ambiental sobre os mesmos. Assim, são necessários mais estudos, bem como aperfeiçoamento de técnicas e diagnósticos mais precisos, para evitar o uso indiscriminado de fármacos sem a real necessidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Rohde LA, Barbosa B, Tramontina S, Polanczyk G. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Rev Bras Psiquiatria; 22(Supl II):7-11, 2000.
- 2.Antai-Otong D, Zimmerman LM. Treatment Approaches to Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Nurs Clin North Am, 51(2):199-211, 2016.
- 3.Couto TS, Melo-Junior MR, Gomes CRA. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. Ciências & Cognição. Vol 15 (1): 241-251, 2010.
- 4.Jou GI, Amaral B, Pavan CR, Schaefer LS, Zimmer M. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: Um Olhar no Ensino Fundamental. Psicologia: Reflexão e Crítica, 23 (1), 29-36, 2010.
- 5.Argollo N. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade: Aspectos Neuropsicológicos. Psicologia Escolar e Educacional., v. 7, n. 2 p. 197-201, 2003.
- 6.Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal Clinical Psychiatry, 63(12), 3-9, 2002.
- 7.Facion JR. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH): Atualização clínica. Revista de Psicologia da UnC, 1(2), 54-58. Retrieved August 20, 2004.

8. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 716-722, 1999.
9. Freire ACC & Pondé MP. Estudo piloto da prevalência de TDAH entre crianças escolares na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 63(2), 474-478, 2005.
10. Caliman LV. O TDAH: Entre as funções, disfunções e otimização da atenção. *Psicol. Estudo*, v.13 n.3, p. 559-566, 2008.
11. Gordon M & Keiser S. Accommodations in higher education under the Americans with disabilities act (ADA): A no-nonsense guide for clinicians, educators, administrators, and lawyers. New York: Guilford, 1998.
12. Havey JMA. Comparison of Dutch and US teachers' perceptions of the incidence and management of ADHD. *School Psychology International*, 28(1), 46-52, 2007.
13. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44: 951-958, 1998.
14. Levy F, Barr C, Sunohara G. Directions of aetiologic research on attention deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 32: 97-103, 1998.
15. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. *Genética Médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 640p, 2008.
16. Acosta M. Aspectos genéticos y moleculares en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: búsqueda de genes implicados en el diagnóstico clínico. *Revista de Neurología*, 44 (Supl 2), S37-S41 2007
17. Maher BS, Marazita ML, Moss HB, Vanyukov MM. Segregation analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 88: 71-78, 1999.
18. Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. *Genetics of mental disorders: a guide for students, clinicians, and researchers*. New York, NY: The Guilford Press; 1999.
19. Hartl DL, Clark AG. *Principles of Population Genetics*. 3rd ed., Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, 1997.
20. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Selective effects of methylphenidate in attention deficit/hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14494-14499, 1998.
21. Brunton L. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

- 22.Kuczenski R, Segal DS. Effect of methylphenidate on extracellular dopamine; serotonin and norepinephrine: comparison with amphetamine. *Journal of Neurochemistry*, v.68, p.2032-2037, 1997.
- 23.Barros D. Aprimoramento cognitivo farmacológico: grupos focais com universitários. [Dissertação] – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2009.
- 24.Rúbia K, Taylos E, Smith AB, Okasanen HE, Overmeyer S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br. J. Psychiatry.*, 179, 138-143, 2001.
- 25.Arnsten AFT, Li B. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol. Psych.*, 57, 1377-1384, 2005.
- 26.Faraone SV, Biederman J, Chen WJ, Krifcher B, Keenan K, Moore C. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. Evidence for single gene transmission. *Psychiatr. Genetics*, 2, 257-275, 1992.
- 27.Yang SM, Wang YU, Faraone SV. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 43, 1154-1158, 2004.
- 28.Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJE, Sklar P. Molecular genetics of attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry.*, 25, 1313-1323, 2005.
- 29.Giros B, ElMestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, Caron MG. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 42: 383-390, 1992.
- 30.LaHoste GJ, Swason JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy J.L. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1: 121-124, 1996.
- 31.Greenwood TA, Alexander M, Keck PE, McElroy S, Sadovnick AD, Remick RA, Kelsoe JR. Evidence for linkage disequilibrium between the dopamine transporter and bipolar disorder. *Am J Med Genet* 105: 145-151, 2001.
- 32.Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, Tannock R, Schachar R, Malone M, Roberts W. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *BiolPsychiatry* 49: 333-339, 2001.
- 33.Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics*; 83(1):99-105, 2008.

34. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetic*; 147B(8):1399-1411, 2008.
35. Acosta MT. Aspectos Genéticos y Moleculares em el transtorno por déficit de atención/hiperactividad: Búsqueda de los genes implicados em el diagnóstico clínico. *Ver Neurol*; 44 (Supl 2): S37-S41, 2002.
36. Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 46–62, 2008.
37. Sartorius A, Hellweg R, Litzke J, Vogt M, Dormann C, Vollmayr B. Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry* 42 270–276, 2009.
38. Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, RehavI M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. *Behav. Brain Res.* 282 125–132, 2015.
39. Amiri A, Torabi- Parizi G, Kousha M, Saadat F, Modabbernia MJ, Najafi K. Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 47 20–24, 2013.
40. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol. Psychiatry* 10 939–943, 2005.
41. Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naive Han Chinese sample. *Psychiatry Res.* 217 191–197, 2014.