

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Rafael Leite de Medeiros¹, Gabriel Milton De Modesti², Sandra Cristina Catelan-Mainardes³

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. rafaelj4p@hotmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. gabriel.modesti@hotmail.com

³Orientadora, Mestre, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. sandra.mainardes@unicesumar.edu.br

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) acomete cerca de 5 a 7.5% das crianças e adolescentes e 2.5% dos adultos no mundo todo, gerando prejuízos em diversos âmbitos da vida destes indivíduos quando não diagnosticado precocemente e acompanhado. Apesar de nomenclaturas diversas conforme a época, esse transtorno vem sendo estudado e decifrado pelo meio científico há mais de cem anos e sabe-se hoje que sua etiologia neurobiológica e ambiental é muito complexa e heterogênea. Assim, essa pesquisa terá como objetivo reunir as principais descobertas recentes acerca dos fatores genéticos e epigenéticos que estão presentes no TDAH. O presente estudo utilizará como método a Revisão Integrativa da Literatura, com finalidade de reunir e resumir o conhecimento científico produzido sobre este tema. A busca ocorrerá na base de dados PUBMED, usando os seguintes descritores de saúde: TDAH, genética; genoma; epigenética; ambiente. O recorte temporal será dos últimos 5 anos, a partir de 2017. Espera-se que seja um incentivo à produção científica brasileira no nicho do TDAH, agregando informações relevantes acerca deste tema ainda mitificado em nosso país. O conhecimento gera mudanças e almeja-se que as informações que serão aqui obtidas aumentem o reconhecimento deste transtorno nos meios sociais e profissionais, facilitando o diagnóstico e consequente tratamento precoce, visando a qualidade de vida destes indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Ambiente; Genes; TDAH.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), segundo DSM-V (APA, 2014), caracteriza-se por um nível elevado e prejudicial de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade. Este transtorno começa na infância e persiste até a vida adulta em até dois terços dos casos (KOOIJ *et al.*, 2019), podendo resultar em vários prejuízos para estes indivíduos, como no convívio social, no âmbito acadêmico e profissional.

Ainda de acordo com DSM-V, A desatenção mostra-se nos indivíduos com a desorganização, dificuldade de persistência e de foco em tarefas, a origem desses déficits é a atração por estímulos externos e predileção por atividades novas e agradáveis, sendo mais expressiva no ensino fundamental. Enquanto a hiperatividade se caracteriza por atividade excessiva, incapacidade de permanecer sentado, quieto ou aguardar por muito tempo, manifestando-se, principalmente, na pré-escola. Por fim a impulsividade associa-se a tomada de ações precipitadas sem prévio cuidado, sendo consequência, geralmente, do desejo de recompensas rapidamente, podendo resultar em intromissão social exacerbada ou mesmo escolhas errôneas de decisões.

Sobre a epidemiologia, Willcutt (2012) fez uma revisão abrangente de literatura abordando a prevalência do TDAH, utilizando os critérios diagnósticos do DSM-IV, utilizou 86 artigos para chegar ao resultado de que, em crianças e adolescentes, esse valor varia entre 5,9% e 7,1%. Além disso, no Brasil, um estudo com amostra alvo de 1.830 crianças com idade entre 5 e 13 anos identificou uma taxa de prevalência de 5,1% (intervalo de confiança de 95% [IC] = [4,2, 6,2]) (ARRUDA *et al.*, 2015), e no mundo uma taxa de 2,5% em adultos (FARAONE *et al.*, 2015). Então, o TDAH acaba se apresentando como um

problema de saúde pública considerável, gerando, apenas nos EUA, uma perda de produtividade estimada entre US \$ 67 bilhões e US \$ 116 bilhões por ano (BIEDERMAN; FARAONE, 2006).

Este transtorno apresenta uma etiologia neurobiológica heterogênea e complexa, sendo muito estudado nas últimas décadas, estando profundamente relacionado com fatores ambientais, caracterizando a epigenética e, também, com fatores genéticos (APA, 2014; ARCHER; BERMAN, 2011).

A epigenética é um elemento fundamental para compreender a etiologia dos transtornos, ela se caracteriza como um modelo que busca explicá-los de uma maneira fundamentalmente biológica, descrevendo sua origem a nível molecular, sendo o elo entre a genética e as alterações intracelulares que determinam como será a expressão ou não dos genes, resultando no fenótipo do indivíduo (SILVA *et al.*, 2014).

A respeito da genética, é a base de um indivíduo e se trata fundamentalmente da sequência dos nucleotídeos presentes no DNA, determinando, aliado a epigenética como visto acima, a expressão dos genes que irão configurar o fenótipo. A relação da genética com o TDAH vem sendo estudada há décadas e cada vez mais compreendida, ela é comprovada com diversos estudos que demonstraram, por exemplo, que indivíduos com pais ou irmãos com TDAH apresentam risco aumentado de cinco a dez vezes de desenvolvê-lo (FARAONE *et al.*, 2015) ou no maior estudo sobre genética do TDAH, com 20.183 indivíduos com o transtorno e 35.191 como controle, que identificou os primeiros 12 loci no genoma significativos para a etiologia (DEMONTIS *et al.*, 2019).

Porém, apesar de todos esses avanços sobre a etiologia do TDAH e ser considerado um problema de saúde pública relevante, ainda há uma desconsideração das características biológicas desse transtorno entre profissionais e estudantes que poderiam fazer uma primeira identificação dos sintomas ainda na escola (MEDEIROS; GAMA; FERRACIOLI, 2018), e também temos uma escassez de conteúdo científico atualizado no Brasil, levando a falta de conhecimento da população sobre.

Conseqüentemente, há falta de diagnóstico e tratamento precoce, os quais seriam fundamentais para interferir de maneira positiva na vida desses indivíduos, visto que, apesar de não ter cura para o TDAH, ele pode ser monitorado e então seus prejuízos controlados (SAFREN *et al.*, 2013), além de que um fator preditor para a não adesão do tratamento é a idade mais avançada (CHARACH, FERNANDEZ, 2013), sendo assim, quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o prognóstico.

Portanto, essa revisão de literatura tem como objetivo reunir as principais evidências científicas da última década que comprovam a característica genética e epigenética deste transtorno.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho científico se caracteriza como uma revisão integrativa de literatura, com caráter descritivo e explicativo, tendo como objetivo mapear as principais descobertas genéticas e epigenéticas que se relacionam ao TDAH. Seu levantamento bibliográfico será realizado com os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS), inseridos no título/resumo da obra, se adaptando a língua utilizada nas publicações:

1. "Genética e TDAH/Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade".
2. "Genoma e TDAH/Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade".
3. "Epigenética e TDAH/Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade".
4. "Ambiente e TDAH/Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade".

A priori, serão filtradas as publicações científicas que incluam estudos observacionais, metanálises e revisões sistemáticas nos diferentes idiomas que se

enquadrem nos descritores mencionados acima, entre o período de 2017 a 2022, na base de dados Pubmed. Estes artigos selecionados serão catalogados em uma tabela.

A posteriori, serão lidos os títulos e resumos dos mesmos e então marcados como excluídos na tabela aqueles estudos que apresentam um ou mais dos seguintes critérios de exclusão:

A. Estudos não conclusivos.

B. Estudos com texto completo não disponível

C. Estudos que não abordem novidades no campo da genética ou epigenética do TDAH.

Pós selecionados todos os trabalhos inclusos no projeto, será feita uma análise minuciosa e crítica de cada um deles, mapeando os principais achados relevantes para o objetivo deste trabalho e sempre buscando explicações para qualquer possível divergência de resultados entre os diferentes estudos.

Por fim, será feita a discussão dos principais resultados encontrados em toda a pesquisa para a apresentação de uma síntese que contenha toda informação relevante para concluir o objetivo deste trabalho.

3 RESULTADOS ESPERADOS

A partir desta pesquisa, espera-se identificar as recentes contribuições científicas acerca da genética e epigenéticos no Transtorno de Déficit Atenção e Hiperatividade, bem como extrair criticamente as principais informações entre todas os artigos, compilando-as para fácil entendimento do leitor.

Com isso, almeja-se que tenha um incentivo à produção científica brasileira para que possamos acompanhar o cenário internacional neste nicho, visando a melhora da qualidade de vida para os indivíduos com este transtorno.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisa em andamento.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **DSM IV TR**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5 – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARCHER, Trevor; OSCAR BERMAN, Marlene. Epigenetics in Developmental Disorder: ADHD and Endophenotypes. **Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy**, v. 2, n. 1, 2011. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/epigenetics-in-developmental-disorder-adhd-and-endophenotypes2157-7412.1000104.php?aid=1461>. Acesso em: 11 abr. 2021.

ARRUDA, Marco A.; QUERIDO, Cícero Nardini; BIGAL, Marcelo E. *et al.* ADHD and mental health status in Brazilian School-Age Children. **Journal of Attention Disorders**, v. 19, n. 1, p. 11–17, 2015.

BIEDERMAN, Joseph; FARAONE, Stephen V. The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. **MedGenMed: Medscape General Medicine**, v. 8, n. 3, p. 12, 2006.

CHARACH, Alice; FERNANDEZ, Rebeca. Aumentando a adesão à medicação para TDAH: desafios e oportunidades. **Relatórios Atuais de Psiquiatria**, 15 (7), 371, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0371-6>.

CHARACH, Alice; FERNANDEZ, Rebeca. Enhancing ADHD Medication Adherence: Challenges and Opportunities. **Current Psychiatry Reports**, v. 15, n. 7, p. 371, 2013.

DEMONTIS, D. *et al.* Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. **Nature Genetics**, v. 51, p. 63-75, 2019.

FARAONE, Stephen V.; ASHERSON, Philip; BANASCHEWSKI, Tobias; *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15020, 2015.

FREITAS-SILVA, Luna Rodrigues; ORTEGA, Francisco Javier Guerrero; FREITAS-SILVA, Luna Rodrigues *et al.* A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 765–786, 2014.

KOOIJ, J.J.S.; BIJLENGA, D.; SALERNO, L. *et al.* Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. **European Psychiatry**, v. 56, n. 1, p. 14–34, fev. 2019.

MEDEIROS, Lucas Rawan Ferreira de; GAMA, Daniel Traina; FERRACIOLI, Marcela de Castro. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: conhecimento de professores e estudantes de educação física. **Rev. psicopedag.**, São Paulo, v. 35, n. 107, p. 191-202, ago. 2018. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862018000200007&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 11 abr. 2021.

ROHDE, Luis Augusto *et al.* Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 22, supl. 2, p. 07-11, dec. 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000600003&lng=en&nrm=iso. Access on 11 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600003>.

SAFREN, Steven A. *et al.* Dominando o TDAH Adulto - Guia do terapeuta - Programa de tratamento cognitivo-comportamental. Porto Alegre: Artmed, 2008.

WILLCUTT, Erik G. The Prevalence of DSM-IV Attention-deficit/hyperactivity disorder: a MetaAnalytic Review. **Neurotherapeutics**, v. 9, n. 3, p. 490-499, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva: World Health Organization, 1992. Disponível em: <http://site.ebrary.com/id/10227094>. Acesso em: 11 abr. 2021.