



# TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: COMPONENTES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS

Rafael Leite de Medeiros<sup>1</sup>, Gabriel Milton De Modesti<sup>2</sup>, Sandra Cristina Catelan-Mainardes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Programa Voluntário de Iniciação Científica da UniCesumar – PVIC/UniCesumar. rafaelj4p@hotmail.com

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

<sup>3</sup> Orientadora, Mestre, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação. 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 teve como objetivo reunir as principais descobertas recentes acerca dos fatores genéticos e epigenéticos que estão presentes no TDAH. O presente estudo utilizou como método a revisão integrativa de literatura, com finalidade de reunir e resumir o conhecimento científico produzido sobre este tema. A busca ocorreu na base de dados PUBMED, usando os seguintes descritores de saúde: TDAH, genética; genoma; epigenética; ambiente. O recorte temporal utilizado foi 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 foram 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:** Epigenética; Genética; TDAH.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) 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.

Esse passou por diversas alterações na nomenclatura devido as diferentes explicações para o transtorno (ROHDE *et al.*, 2000), até ser classificado pela como transtorno hipercinético e posteriormente publicado no Brasil a versão revisada do DSM 4 (APA, 2002), inseriu aspectos cognitivos como o déficit de atenção como também a falta de autocontrole ou impulsividade.

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).

Além disso, 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).

## 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. Entre agosto de 2021 e julho de 2022 foi realizado um levantamento bibliográfico 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, foram filtradas as publicações científicas que incluíram estudos observacionais, meta-análises e revisões sistemáticas nos diferentes idiomas que se enquadraram nos descritores mencionados acima, entre o período de 2017 a 2022, na base de dados Pubmed.

A posteriori, foram lidos os títulos e resumos dos mesmos e então excluídos aqueles estudos que apresentaram 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.

Nos casos em que a leitura do título e resumo não foram suficientes para estabelecer se o estudo se encaixa nos critérios mencionados acima, eles foram lidos na íntegra para decisão.

A partir da exclusão de artigos, o restante foi examinado a fim de se verificar a paridade de objetivos com a desta revisão. O escore Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) foi utilizado como ferramenta de elemento de verificação e pontuação de credibilidade das fontes utilizadas

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Seguindo a metodologia adotada para esta revisão integrativa, a busca inicial na plataforma PubMed resultou na localização de 230 resumos. Em primeira análise, 215 foram excluídos por estarem duplicados, sem disponibilidade na íntegra ou ainda, em linguagem fora do determinado para o estudo. Em seguida, 15 tiveram o resumo e títulos verificados e foram selecionados para a revisão por se adequarem aos critérios estabelecidos. Os estudos escolhidos foram publicados entre 2017 e 2022 com predomínio da língua inglesa e produção europeia.

A partir desses estudos conseguimos levantar informações que relacionam o TDAH a genética e epigenética de diferentes maneiras, como será demonstrado a seguir. Leviton *et al.* (2018) afirma que a incidência do TDAH em crianças muito prematuras ao nascer é maior do que a população geral, então realizou um estudo em crianças nascidas antes de 28 semanas de gestação e com QI acima de 84, analisando alguns fatores de risco estatisticamente relacionados ao TDAH, sendo eles: Baixa idade materna; tabagismo materno, magnésio administrado no parto para profilaxia de convulsões; baixa idade gestacional; baixo peso ao nascer; sexo masculino; recebimento de um sedativo e ventriculomegalia

Wetherill *et al.* (2018) realizou seis meta-análises individuais analisando as taxas de TDAH em filhos de alcoolistas e em crianças com exposição pré-natal ao álcool, conseguindo identificar que essas taxas estão aumentadas em ambos os casos, verificando que as chances são significativamente maiores nas crianças com exposição pré-natal ao álcool em comparação com as que são filhos de alcoolistas.

Outro estudo importante a respeito da genética foi uma meta-análise de associação em todo o genoma de 20.183 casos diagnosticados de TDAH e 35.191 controles, principalmente de ascendência europeia e norte-americana e uma de ascendência chinesa que identificou 12 locus independentes associados ao transtorno, sendo eles: Cromossomo 1 (genes ST3GAL3, KDM4A, KDM4A-AS1, PTPRF, SLC6A9, ARTN, DPH2, ATP6V0B, B4GALT2, CCDC24, IPO13 e intergênico); cromossomo 2 (gene ESPAG16); cromossomo 3 (intergênico); cromossomo 4 (genes PCDH7, LINC02497); cromossomo 5 (genes LINC00461,



MIR9-2, LINC02060, TMEM161B-AS1); cromossomo 7 (genes FOXP2, MIR3666); cromossomo 8 (gene LINC01288); cromossomo 10 (gene SORCS3); cromossomo 12 (genes DUSP6, POC1B); cromossomo 15 (gene SEMA6D); cromossomo 16 (gene LINC01572) (Demontis *et al.*, 2019).

A proteína relacionada ao receptor de lipoproteína (LRP5 e LRP6) é envolvida na via de sinalização Wnt, a qual regula diversos fenômenos e eventos durante desenvolvimento embrionários, Grünblatt *et al.* (2019) investigaram a associação de alterações nos genes LRP5 e LRP6 com o TDAH e os achados sugerem uma ligação sexual do transtorno com as variantes desses genes, o que poderia levar a uma alteração na maturação cerebral desses indivíduos.

Haplogrupo é um grupo grande de haplótipos que são uma série de alelos em locais específicos do cromossomo, em uma meta-análise a respeito da distribuição de haplogrupos de DNA mitocondrial em três coortes europeias de pacientes com TDAH e indivíduos controles saudáveis, identificaram que os haplogrupos U e K estão associados à redução do risco de TDAH em pacientes de ascendência europeia enquanto haplogrupo HHV foi relacionado com aumento do risco de TDAH (Chang *et al.*, 2020).

Rovira *et al.* (2020) analisaram um total de 19 GWAS de TDAH, compreendendo 49.560 indivíduos (17.149 casos e 32.411 controles), sendo a meta-análise sobre TDAH persistente realizada em 22.406 indivíduos (6.532 casos adultos de TDAH e 15.874 controles) e a meta-análise sobre TDAH na infância incluiu 27.154 indivíduos (10.617 casos e 16.537 controles). Como resultado, a análise baseada em genes revelou seis genes em quatro loci (ST3GAL3, FRAT1/FRAT2, CGB1 e RNF225/ZNF584) associados significativamente ao TDAH persistente em adultos, sendo ST3GAL3 o mais significativo. Enquanto, a análise baseada em genes destacou uma associação significativa entre FEZF1 e TDAH na infância.

Foi feito também um grande estudo conduzido por Dark *et al.* (2020), no qual estudaram a importância do CHMP7 no neurodesenvolvimento do TDAH e demonstraram a utilidade do peixe-zebra para modelar os efeitos funcionais dos genes que conferem risco ao TDAH. Para examinar a relevância funcional do CHMP7 para o TDAH, foi gerado uma linhagem mutante CHMP7 do peixe zebra usando a edição do genoma CRISPR-Cas9 e hipotetizado que os animais CHMP7 heterozigotos imitaram a redução nas transcrições correlacionadas com o SNP associado ao TDAH. No geral, foi fornecida validação experimental para CHMP7 como fator de risco para TDAH.

Thompson *et al.* (2020), teve como objetivo resumir a última década de trabalho do ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis) Consortium. O TDAH WG da ENIGMA analisou dados de até 2.264 participantes com TDAH e 1.934 controles de até 36 locais, em uma análise do córtex cerebral, foram encontrados, em média, menores valores de área de superfície em crianças com TDAH, principalmente nas regiões frontal, cingulada e temporal; o maior efeito foi para a área de superfície total. O giro fusiforme e a espessura cortical do pólo temporal também foram menores em crianças com TDAH. Todos os efeitos foram mais pronunciados na primeira infância. Ressaltando que muitas das mesmas características de área de superfície foram associadas a sintomas subclínicos de TDAH em crianças da população geral que não têm diagnóstico psiquiátrico clínico.

Bonvicini *et al.* (2020) teve como objetivo fornecer evidências adicionais sobre biomarcadores para diagnóstico de TDAH e resposta ao tratamento, usando abordagens mais específicas, como ferramentas de meta-análise e bioinformática, através de abordagens meta-analíticas, incluindo mais de 3.000 casos e 16.000 controles. O DRD4 (receptor de dopamina D4) tem sido considerado um candidato para a etiologia do TDAH devido à sua alta expressão em regiões do cérebro implicadas na atenção e inibição, como o córtex orbitofrontal e cingulado anterior. Através deste estudo, os resultados sugerem que as variantes VNTR DRD4 de 48 pb devem ser consideradas como biomarcadores para apoiar o diagnóstico de TDAH e prever a resposta do MPH.

Com o objetivo de revisar a literatura epidemiológica atualmente disponível sobre a relação entre a exposição ao chumbo e o diagnóstico de TDAH, foi feita uma revisão sistemática por Donzelli *et al.* (2019) na qual incluíram estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle e transversais) realizados em crianças nos últimos 5 anos, medindo a exposição ao chumbo e resultados de saúde relacionados ao TDAH.



Os resultados observados no estudo, revelaram que em 12 dos 17 estudos foi encontrada uma associação significativa entre a exposição ao chumbo e um dos tipos de TDAH.

Pineda-Cirera *et al.* (2019) selecionaram neste estudo, 3.896 tagSNPs relatados para influenciar a metilação em regiões do cérebro humano e realizaram um estudo de associação de caso-controle usando as estatísticas resumidas da maior meta-análise GWAS de TDAH, compreendendo 20.183 casos e 35.191 controles. Como resultado do estudo, foi realizado um processo de seleção terminando com uma lista de 3896 tagSNPs ASM, onde oito tagSNPs ASM foram significativamente associados ao TDAH após a correção para comparações múltiplas.

Cabana-Domínguez *et al.* (2022), avaliou como a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica influenciam em transtornos psiquiátricos como o TDAH. E como resultado, foram encontrados 67 genes de conjuntos de genes DA e/ou SERT significativamente associados a pelo menos um dos distúrbios estudados, e 309 genes não foram associados a nenhum deles. O conjunto de genes amplo DA foi significativamente associado com TDAH.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura, buscou explorar as publicações científicas que tiveram como enfoque os fatores genéticos e epigenéticos do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. A pesquisa teve como objetivo, reunir as principais descobertas recentes acerca do assunto, para assim, extrair os dados de maior relevância a fim de realizar uma discussão acerca desses. Através desta revisão literária, constatou-se grande influência dos fatores genéticos e epigenéticos para o desenvolvimento do TDAH.

#### REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **DSM IV TR**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BONVICINI, C. *et al.* DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 70, dez. 2020.

CABANA-DOMÍNGUEZ, J. *et al.* Comprehensive exploration of the genetic contribution of the dopaminergic and serotonergic pathways to psychiatric disorders. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 11, dez. 2022.

CHANG, X. *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and risk of attention deficit and hyperactivity disorder in European Americans. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 370, dez. 2020.

DARK, C. *et al.* Functional validation of CHMP7 as an ADHD risk gene. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 385, dez. 2020.

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.

DONZELLI, G. *et al.* The Association between Lead and Attention Deficit / Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 3, p. 382, 29 jan. 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.

GRÜNBLATT, E. *et al.* The involvement of the canonical Wnt-signaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 180, n. 6, p. 365-376, set. 2019.

KLEIN, M. *et al.* Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume. **American Journal of Psychiatry**, v. 176, n. 3, p. 228-238, mar. 2019.

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.

LEVITON, A. *et al.* Antecedents of screening positive for attention deficit hyperactivity disorder in ten-year-old children born extremely preterm. **Pediatric Neurology**, v. 81, p. 25-30, abr. 2018.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, jul. 21 2009. ISSN 1549-1676 (Electronic) 1549-1277 (Linking). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072> . Acesso em: 08 ago. 2022.

NEUMANN, A. *et al.* Association between DNA methylation and ADHD symptoms from birth to school age: a prospective meta-analysis. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 398, dez. 2020.

PINEDA-CIRERA, L. *et al.* Exploring genetic variation that influences brain methylation in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 242, dez. 2019.

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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000600003&lng=en&nrm=iso).

ROVIRA, P. *et al.* Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 10, p. 1617-1626, 1 set. 2020.

THOMPSON, Paul M.; JAHANSHAD, Neda. *et al.* ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 100, 2020.

WETHERILL, L.; FOROUD, T.; GOODLETT, C. **Meta-Analyses of Externalizing Disorders: Genetics or Prenatal Alcohol Exposure? Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 42, n. 1, p. 162-172, jan. 2018.

YAO, X. *et al.* Integrative analysis of genome-wide association studies identifies novel loci associated with neuropsychiatric disorders. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 69, jun. 2021.