

CONTRIBUIÇÕES DOS “ESTUDOS DE FAMÍLIAS” EM TDAH - UMA FERRAMENTA ÚTIL PARA PESQUISAS SOBRE A ETIOLOGIA DO TDAH.

CONTRIBUTIONS OF FAMILY-BASED STUDIES IN ADHD - A USEFUL TOOL FOR RESEARCHES ON ADHD'S ETIOLOGY.

Resumo

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é amplamente reconhecido como um transtorno de etiologia neurobiológica, porém suas bases etiológicas ainda não são completamente reconhecidas. Achados sobre epidemiologia do TDAH apontam para aumento de prevalência de sintomas em familiares de indivíduos portadores. Estes resultados incentivaram um grande número de pesquisas sobre genética do TDAH, bem como sobre as influências da gestação e até mesmo do ambiente familiar na gênese do TDAH.

Os estudos epidemiológicos que investigam portadores de um transtorno e seus familiares tornaram-se ferramentas úteis para auxiliar a melhor compreensão das bases genéticas e ambientais dos diversos transtornos mentais.

O artigo apresentado revisa, de forma não sistemática, alguns dos principais achados sobre etiologia do TDAH, focando-se mais precisamente nos estudos que se utilizam de bases familiares.

Os achados aqui apresentados devem servir como base para o entendimento atual dos estudos de famílias em TDAH, e auxiliar pesquisadores que se interessam tanto por epidemiologia genética, quanto por pesquisas em TDAH.

Palavras chaves: TDAH, “estudos de famílias”, etiologia, genética, ambiente familiar.

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is widely recognized as a disorder of neurobiological etiology. However, ADHD's etiologic basis is not yet fully recognized. Findings on the epidemiology of ADHD point to an increased prevalence of symptoms in relatives of ADHD patients. These results encouraged a lot of research on genetics of ADHD as well as research on the influences of pregnancy and even the family environment in the pathogenesis of ADHD.

Epidemiological studies investigating patients with a distinct disorder and their relatives have become a useful tools to help better understanding of the genetic and environmental bases of multiple mental disorders.

This article revises, unsystematically, some of the main findings on the etiology of ADHD, focusing more specifically on family-based studies.

These findings may help as a basis for current understanding of family studies in ADHD, and assist researchers interested in genetic epidemiology and ADHD.

Keywords: ADHD, family-based studies, etiology, genetics, family environment.



I. HISTÓRICO E DIAGNÓSTICO

I.1. Histórico

O relato sobre sintomas de desatenção e hiperatividade é razoavelmente antigo na literatura médica. Mesmo antes da definição de um transtorno específico ou primário da atenção já havia relatos médicos semelhantes ao que definimos hoje como Transtorno do Déficit de Atenção (TDAH). Numa revisão sobre o histórico do conceito de TDAH, Lange e cols¹ citam a descrição feita em 1798 por Sir. Alexander Crichton como a primeira referência à desatenção como sintoma. Embora Crichton não tenha feito referências a sintomas de hiperatividade, ou definido o conjunto de sintomas que descrevia como um transtorno específico, ele descreveu claramente a dificuldade de manter (sustentar) atenção sobre determinado foco atencivo. Também apontou para o fato de que frequentemente o sujeito nasce com esta dificuldade atenciva e que este sintoma já se manifesta nos primeiros anos de vida².

Os sintomas de hiperatividade e impulsividade foram inicialmente citados de forma expressiva pelo médico Heinrich Hoffman em 1844, num relato que não caracterizava um estudo sobre hiperatividade infantil, mas sim uma história infantil para divertir seu filho. Possivelmente, naquela época não havia interesse na publicação daqueles manuscritos³.

O primeiro relato em periódico médico mais próximo do conceito de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) foi publicado por George Still, em 1902. Sua descrição tinha foco sobre crianças que apresentavam múltiplos sintomas comportamentais, incluindo hiperatividade, impulsividade e dificuldades atencivas. Still denominou este quadro de "déficit de controle da moral" – em face à ênfase no desrespeito às regras – e considerou a possibilidade de que o mesmo ocorresse em crianças sem qualquer déficit intelectual⁴.

Nos anos que se seguiram, novos relatos surgiram na literatura. Franz Kramer reportou em 1932 casos que denominou "transtorno hipercinético infantil"⁵. Alguns anos depois, a literatura médica passou a usar a denominação "lesão cerebral mínima", substituído pouco tempo depois por "disfunção cerebral mínima" (este último termo, acredita-se, pela inexistência das lesões sugeridas pelo primeiro).

Somente na segunda revisão do Manual Diagnóstico e Estatístico para Doenças Mentais (DSM)⁶, da Associação Americana de Psiquiatria, em 1968, um diagnóstico formal foi incorporado aos manuais diagnósticos com o nome de "Reação Hiperkinética da Infância". Nesta época, a descrição clínica tinha como foco os sintomas de hiperatividade e descrevia uma melhora ocorrendo na adolescência. Nas décadas seguintes, com o aumento progressivo de pesquisas sobre o tema, o diagnóstico foi revisto e modificado. Na terceira edição do manual (DSM 3)⁷, em 1980,

os sintomas de desatenção foram incorporados ao diagnóstico, e o nome modificado para Transtorno do Déficit de Atenção: com ou sem hiperatividade. Esta edição trouxe o conceito de dois possíveis subtipos, algo que persistiu até recentemente. A revisão que se sucedeu (DSM 3-R)⁸, em 1987, trouxe a nomenclatura atual do transtorno, porém extinguiu os subtipos. Os sintomas foram alocados em apenas uma lista, com um ponto de corte único.

Com a expansão dos estudos em adolescentes e adultos, a quarta revisão do DSM⁹ passou a considerar como sendo possível a persistência de alguns sintomas de TDAH na vida adulta. Estes casos receberam a denominação de TDAH, forma residual do adulto. Também na DSM 4 retornou-se à classificação por subtipos de TDAH, incluindo assim, novamente, a possibilidade de uma forma predominantemente desatenta. Em 2000, o texto da DSM 4¹⁰ foi revisado e publicado como DSM 4-TR. No que se refere à descrição clínica do TDAH as modificações foram mínimas, restringindo-se à revisão da descrição dos sintomas clínicos.

As duas últimas décadas, até a recente publicação da DSM 5¹¹ em 2013, foram marcadas por um aumento exponencial das pesquisas sobre diagnóstico clínico e etiologia do transtorno. A última revisão da DSM não apresenta diferenças quanto à lista de sintomas que compõe o transtorno; as diferenças recaem, principalmente, na idade de início de sintomas e a substituição dos "subtipos" por "apresentações (clínicas)"

A grande maioria dos autores enfatiza a necessidade de boa caracterização do quadro clínico, incluindo a demonstração de início precoce dos sintomas, a investigação de outros transtornos que possam explicar os mesmos, sua presença em diferentes contextos e um comprometimento clinicamente significativo. Alguns estudos mais novos motivaram algumas das recentes modificações dos critérios da DSM para o diagnóstico de TDAH. Dentre estas, têm destaque o aumento da idade limite para início dos sintomas de 7 para 12 anos, e a inclusão dos Transtornos do Espectro Autista (TEA) como comorbidade possível.

I.2. Diagnóstico do TDAH

O diagnóstico do TDAH é reconhecido pela Organização Mundial de Saúde e apresenta descrições semelhantes em diversos manuais e classificações de doenças mentais. No Brasil, as duas classificações mais utilizadas estão presentes na Classificação Internacional de Doenças – Décima edição (CID 10)¹² e no Manual Diagnóstico e Estatístico para Doenças Mentais – Quinta edição (DSM 5), de 2013. A utilização no Brasil da DSM está mais vinculada à pesquisa, enquanto a CID à prática clínica e assistencial. Embora apresentem inúmeras semelhanças, a nova edição da DSM aumentou o número de diferenças entre elas.

Existem 5 critérios clínicos que devem ser atendidos para o diagnóstico formal de TDAH. O primeiro critério é composto por uma lista de 9 sintomas de desatenção e 9 de hiperatividade e impulsividade. A presença frequente de ao menos 6 de desatenção e/ou 6 de hiperatividade define este critério. O segundo critério ratifica a presença de alguns destes sintomas antes dos 7 anos de idade. O terceiro critério define a necessidade de que estes sintomas ocorram em pelo menos dois contextos diversos. O quarto critério se refere à existência de comprometimento em atividades/ambientes diferentes; este comprometimento deve ser diretamente relacionado a presença dos sintomas de TDAH. O quinto critério exclui a possibilidade de diagnóstico de TDAH na vigência de um transtorno mais grave, que pode melhor explicar o quadro clínico. Desta forma, não se pode fazer o diagnóstico de TDAH, por exemplo, em pacientes com Transtornos invasivos ou Esquizofrenia.

A definição do TDAH, utilizando-se critérios bem definidos, foi fundamental para a prática clínica. A organização e sistematização do conhecimento sobre o transtorno trouxe maior precisão para o diagnóstico feito por clínicos em seus consultórios. Se, por um lado, houve benefícios que facilitaram a construção de diretrizes diagnósticas e terapêuticas, por outro lado, reforçou-se o entendimento de que os sintomas de TDAH se enquadravam em um modelo de diagnóstico categorial.

Contrariando esta perspectiva, observações clínicas mais cuidadosas deram origem a intrigantes questões que incentivaram um retorno à pesquisa sobre a fenomenologia e etiologia do TDAH. Entre estas, podemos destacar: (1) a identificação de indivíduos com quadro clínico típico, porém com menor número de sintomas (formas subclínicas)³; (2) pacientes com início tardio do quadro clínico de TDAH⁴; (3) declínio de sintomas, sobretudo de hiperatividade, ao longo dos anos;⁵ (4) comprometimento presente até a vida adulta;¹⁶ (5) familiares de crianças com TDAH com maior prevalência de sintomas, porém sem diagnóstico característico;¹⁷ (6) achados neuropsicológicos associados a diferentes graus de resiliência em indivíduos com risco aumentado para TDAH.¹⁸

Estas linhas de pesquisas, aliadas à expansão dos estudos com bases familiares, e também aos avanços em genética, marcaram o aumento recente do interesse por modelos explicativos *dimensionais* para o TDAH¹⁹. Em recente estudo de 2011, Marcus e col.²⁰ investigaram se os sintomas de TDAH poderiam ser estudados através de um modelo dimensional. Os resultados revelaram uma estrutura latente dimensional para os sintomas de desatenção, hiperatividade / impulsividade e também para o diagnóstico de TDAH. Neste estudo, os modelos dimensionais mostraram maior validade que os modelos dicotômicos.

Atualmente, diferentes transtornos são entendidos através de modelos dimensionais para investigação das suas bases etiológi-

cas, sobretudo as genéticas (como por exemplos, o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e os Transtornos Invasivos; no caso deste último a quinta edição do DSM chega a denominá-lo de “Espectro”). O TDAH pode ser incluído entre os transtornos mais estudados através da perspectiva dimensional. O uso destes modelos para estudos de famílias vem trazendo soluções promissoras e novos desafios para o campo.

2. Etiologia do TDAH: achados genéticos e contribuições do meio

Os estudos epidemiológicos, especialmente os de base familiar, representaram um marco inicial na investigação etiológica do TDAH. Um dos achados mais relevantes foi o reconhecimento do aumento da prevalência de sintomas de TDAH em familiares de portadores do transtorno, tomando como base de comparação a população em geral. Demonstrou-se também que familiares de primeiro grau possuem risco aumentado em 2 a 8 vezes de também apresentarem TDAH quando comparados a controles.²¹ Quando são avaliados os filhos de pacientes com TDAH, o aumento do risco deles também apresentarem o transtorno chega a 57%²². Estudo comparando aumento de risco em irmãos de portadores mostrou que este é ainda maior em irmãos de adultos com TDAH, quando comparados a irmãos de crianças com o mesmo diagnóstico²³.

A pesquisa sobre a etiologia do TDAH pode ser dividida em três diferentes linhas, inicialmente estudada em separado. A primeira delas, o estudo da genética, tornou-se expressiva por ocasião do término do projeto genoma e o desenvolvimento tecnológico que permitiu análises de grandes amostras. A segunda linha envolveu pesquisas sobre gestação, hábitos de vida de gestantes (tabagismo e uso de álcool, por exemplos) e saúde fetal, demonstrando a influência do meio intrauterino na gênese do déficit de atenção. A terceira linha de pesquisa se dedicou ao estudo das influências do meio, especialmente dos hábitos de vida da família ou criação dos filhos.

Resultados significativos nestas três direções deram origem ao mais recente interesse da área que atualmente aposta na interação gene X ambiente como melhor forma de se investigar a etiologia do TDAH.

2.1 Genética e TDAH

Existem diferentes modelos propostos para a investigação das bases genéticas do TDAH. Podemos relacionar os principais a seguir:

- (1) Investigação de genes candidatos;
- (2) Análise de variantes comuns através de varreduras genômicas;
- (3) Análise de variantes raras através de varreduras genômicas.



Em uma metanálise de 2009²⁴, que reúne resultados sobre a investigação de genes candidatos, Gizer e cols. apontam para associações relevantes entre TDAH e genes que codificam o Transportador de dopamina (DAT1) e receptores dopaminérgicos (DRD4 e DRD5), dentre outros. Entretanto, os autores também salientam a importante heterogeneidade entre os achados de associações e sugerem a necessidade de outros estudos que levem em consideração fatores moderadores (como gênero, subtipo de TDAH, fatores ambientais e etc).

Em 2010, Neale e cols.²⁵ publicaram resultados surpreendentes referentes à metanálise de variantes comuns em TDAH através de varreduras genômicas. Em sua investigação, não foram encontradas associações com resultados estatísticos relevantes necessários para estudos de varredura (P-valor de 5×10^{-8}). Seus resultados ratificam que as contribuições individuais de variantes comuns são pouco expressivas e a importância de pesquisas sobre variantes raras para etiologia do TDAH.

A busca por variantes raras vem aumentando em frequência nestes últimos anos. Recente achado sobre variante rara em DRD4 pode exemplificar um dos promissores caminhos do estudo da genética do TDAH. Tovo-Rodrigues e cols.²⁶, em 2012, demonstraram que indivíduos que apresentavam mais frequentemente o achado de 7R/7R para o VNTR do exon 3 do DRD4 também apresentavam uma quantidade superior de variantes raras. Estes indivíduos também apresentavam chances aumentadas de TDAH. A mesma análise para indivíduos com 4R/4R para este VNTR não mostrou associação significativa para o diagnóstico de TDAH.

Recente publicação sobre o tema resume muito bem o momento atual. Genro e cols.²⁷ revisam os principais marcos do estudo de genética do TDAH, com ênfase na produção brasileira. Concluem que as investigações realizadas até o momento estão longe de apresentar resultados definitivos. A maioria das variantes estudadas estão localizadas em regiões não codificadoras do genoma humano. Vários estudos vêm sendo realizados para compreender o papel funcional de polimorfismos comuns do genoma humano.

Pesquisas abordando genes relacionados à divisão celular, migração neuronal, e a processos de remodelação do citoesqueleto indicam um amplo campo de novas e promissoras possibilidades de estudos em genética molecular do TDAH²⁸.

2.2 Influências do meio na gênese do TDAH

Podemos dividir os estudos mais relevantes sobre a influência do meio na gênese e expressão do TDAH entre aqueles que avaliam os riscos pré-natais e perinatais, e os estudos sobre a incidência de fatores psicossociais adversos em crianças, tanto em âmbito familiar quanto social e escolar. As influências do meio são apresentadas de modo sumário a seguir:

Uma revisão sobre riscos pré-natais, publicada em 2003²⁹ sugere que o uso de nicotina durante a gravidez aumenta o risco para o transtorno; estudo posterior sugeriu uma razão de chance significativa (OD= 2,36)³⁰.

A literatura apresenta resultados contraditórios sobre consumo de álcool por gestantes; nenhuma conclusão pôde ser obtida sobre o consumo de caféina.

Os resultados dos estudos sobre o estresse psicológico durante a gravidez revelaram-se inconsistentes, mas indicaram uma possível contribuição (modesta) para os sintomas de TDAH na prole.

Em estudo de 2011³¹, fatores psicossociais que definem altos níveis de adversidade familiar (como discórdia conjugal, baixa classe social, família numerosa, criminalidade paterna e transtorno mental materno), além de baixa coesão familiar, estiveram associados ao aumento do risco para TDAH subtipo predominantemente desatento.

A mensuração de diferentes fatores ambientais, frequentemente ocorrendo de modo simultâneo e aditivo, é tarefa árdua e aumenta as chances de vieses.

2.3 Interação gene X ambiente

Provavelmente o maior desafio para o estudo da etiologia do TDAH é o aperfeiçoamento dos modelos explicativos da interação dos achados genéticos aos ambientais.

Os estudos sobre interação gene e ambiente vêm se tornando mais frequentes na literatura. Recente revisão sobre o tema³² aponta achados positivos na interação genes X riscos pré-natais e na interação genes X fatores psicossociais adversos.

Todd, em 2007³³, relatou que a presença de um polimorfismo da região exon 5 do gene CHRNA4 teve interação significativa com história de tabagismo materno durante a gravidez, aumentando o risco para uma grave forma de TDAH subtipo combinado.

Um exemplo significativo sobre a influência de fatores psicossociais sobre a expressão do TDAH pode ser observado no estudo publicado por Nikolas e cols. em 2012³⁴. A percepção da criança sobre os conflitos parentais (especialmente a culpa relacionada pela própria) teve ação moderadora sobre outros fatores etiológicos, incluindo os genéticos, do TDAH.

Estudos com bases familiares e desenhos mais sofisticados, que envolvem múltiplas variáveis ambientais e genéticas, indicam um caminho promissor num entendimento mais consistente do transtorno.

3. Estudo de bases familiares

Pesquisas com famílias são fundamentais para os estudos genéticos e de fatores psicossociais. Pode-se estudar também a agregação de características comportamentais através de com-

parações entre diferentes gerações.

Além dos desenhos intergeracionais, os estudos de famílias também permitem a comparação entre irmãos. Estes, por sua vez, podem utilizar gêmeos monozigóticos ou dizigóticos, irmãos adotados, ou mesmo irmãos biológicos, porém não gêmeos. Estudos mais complexos podem envolver três ou mais gerações, ou então somar estudos intergeracionais aos estudos de irmãos.

Cada desenho de estudo fornece um tipo específico de resposta e deve ser escolhido em função do aspecto a ser estudado.

3.1. Estudos intergeracionais

O objetivo mais amplo deste tipo de pesquisa consiste em descrever as associações de determinadas características entre gerações e elucidar os mecanismos que formam a base destes achados. Mais especificamente, podem contribuir para quantificar os diferentes pesos atribuídos aos componentes genéticos e ambientais.

Existem três objetivos mais específicos. O primeiro, já citado, consiste em pesquisar a associação entre características parentais e da prole. Este modelo responde melhor as perguntas relacionadas a agregação de sintomas de TDAH e a relação com o componente genético do TDAH.

O segundo objetivo é o de se estudar como a exposição a fatores de risco, ou proteção se associam a transtornos na prole ou a determinados desfechos. O exemplo clássico são os estudos sobre exposição materna a tabaco e aumento de prevalência de TDAH na prole. Este modelo pode ser utilizado para pesquisas de riscos pré-natais e perinatais, bem como pesquisas de estressores ambientais na gênese do TDAH.

O terceiro objetivo, menos comum, consiste no inverso. A exposição parte da prole, com consequências sobre os pais.

Um exemplo deste tipo de estudo se refere ao impacto da presença de filhos deficientes sobre o status empregatício da mãe 2001³⁵. Pesquisa realizada em 2007³⁶ demonstrou que famílias de crianças com TDAH estão submetidas a maiores gastos com saúde; mais precisamente, com saúde mental das mães. A tabela 1, a seguir, resume estes modelos de estudos.

3.2. Estudos de pares de irmãos

Como os estudos intergeracionais, cada tipo de desenho de estudo de irmãos possui determinada finalidade.

A primeira grande divisão se refere à pesquisa dos fatores ambientais (ou exposições) que incidem sobre os irmãos e produzem um determinado desfecho e os estudos sobre genética comportamental.

Tabela 1. Estudos Intergeracionais

	Subtipos	Finalidade	Nível de dificuldade	Exemplos
Agregação de Características	Entre pais e filhos biológicos	Relevância da agregação	+	Lunde, 2007. Am J Epid. 165: 734-41
	Entre pais e filhos, incluindo irmãos e primos	Compara linhas familiares/inclui meio	++	Ounsted, 1986 Ann Hum Biol. 13: 143-51.
	Óvulos de doadores / surrogate mother	Estudar meio intra-uterino	+++	Brooks, 1995. Early Hum Dev. 42:29-35
	Comparação de força de associação usando gênero como variável	Parent-of-origin-effects	+	Magnus, 2001. J Comm Health. 55:837-7.
	Famílias migrantes	Influência de aspectos socioeconomicos	+++	Dhawan 1995. BMJ. 311:86-8
Exposição X Desfecho clínico entre gerações	Exposição em pais e desfecho em filhos	Influência de meio familiar sobre doença dos filhos	++	Leary, 2006. Obesity. 14:2284-93.
	Exposição em filhos com desfecho em pais	Repercussão em pais de doença de filhos	++	Martin 2007. Pediatrics 119:947-55

+ Menor nível de dificuldade; ++ Nível Moderado de dificuldade; +++ Maior nível de dificuldade (em relação a metodologia, especialmente seleção de amostra e custo).



3.2.1 - “Sibling fixed effects (FE) models”

O primeiro tipo de estudo não coloca em foco as origens genéticas associadas ao desfecho. Seu interesse é estudar especialmente os fatores estressores ou protetores ambientais que possam guardar relação causal com o desfecho. Estes estudos são frequentemente denominados de “sibling fixed effects (FE) models”.

Pode-se compreender o racional teórico que embasa estes modelos da seguinte forma: ao compararmos exposições e desfechos entre pares de irmãos (que compartilham diversas variáveis genéticas e ambientais) conseguimos tornar constantes potenciais confundidores e com isso nos aproximamos, com menor margem de erros, dos pressupostos causais investigados.

Estes modelos são muito eficientes para os estudos que procuram definir causalidade a partir de fatores de exposição ambientais. Entretanto, existe uma condição fundamental para sua adequada realização. É necessário que a incidência do fator de exposição seja diferente entre os irmãos e que estes possam ser adequadamente mensurados. Este tipo de modelo seria inadequado, por exemplo, para se estimar o impacto da educação parental sobre um determinado desfecho entre irmãos.

3.2.2 Epidemiologia genética

Outro tipo de estudos tem como finalidade investigar as características genéticas de um determinado fenótipo e estabelecer a magnitude da interferência do meio na expressão do mesmo. Este campo recebe o nome de Epidemiologia genética. Neste caso, teremos a variação de um fenótipo (Vp) sendo de-

finida pelas contribuições de três variáveis: (1) fatores genéticos (Vg); (2) fatores ambientais compartilhados (Vc); (3) fatores ambientais não compartilhados (Ve).

Podemos definir a hereditariedade como sendo a porcentagem de variação atribuída apenas aos fatores genéticos ($h^2 = Vg/Vp$). A interferência do meio seria a porcentagem de variação atribuída ao meio, que pode ser dividida entre meio compartilhado ($c^2 = Vc/Vp$) e não compartilhado ($e^2 = Ve/Vp$).

Neste tipo de estudo podemos comparar pares de irmãos a partir de premissas diferentes. Os estudos podem compreender: gêmeos monozigóticos e dizigóticos, irmãos adotados e irmãos biológicos ou mesmo irmãos dos mesmos pais biológicos comparados a meio irmãos. A escolha do desenho e da amostra varia com o objetivo da investigação.

3.2.3 “Genetic Linkage Studies”

Por último, devem ser citados os estudos em que o desenho pressupõe a existência de mais de um familiar afetado pela doença estudada (desfecho). Uma vez que irmãos dos mesmos pais compartilham em média 50% dos seus alelos, a existência de pares de irmãos afetados contribui para pesquisa de regiões cromossômicas que já sabidamente possuem variações associadas a presença da determinada doença em estudo³⁷. Embora muito importantes, estes estudos possuem algumas desvantagens, como a dificuldade de replicar resultados, bem como a necessidade de amostras muito grandes³⁸. A tabela 2 resume estes modelos de estudos.

Tabela 2. Estudos entre irmãos

	Subtipos	Finalidade	Nível de dificuldade	Exemplos
Sibling Fixed Effects (FE) Models		Ambiente e influência no desfecho	+	Hack, 2002. NEJM 346:149-57.
Epidemiologia Genética	Comparativos com adotados	Compara linhas familiares/inclui meio	+++	Loehlin, 1989. Child Dev. 60:993-1004
	Comparativo com gêmeos MZ e DZ	Estudar meio intra-uterino	++	Loobs, 2001. Br J. Obst Gynaecol. 108:943-8.
	Comparativo com meio-irmãos	Distingue aspectos genéticos e ambientais (menor força)	+++	Magnusson, 2006. Int J. Obes. 26:1225-31
Genetic linkage analysis		Identificar bases genéticas a partir de famílias com mais de um membro afetado	++	Greenwood, 2007. Genetic Epidemiol 31:195-210.

+ Menor nível de dificuldade; ++ Nível Moderado de dificuldade; +++ Maior nível de dificuldade (em relação a metodologia, especialmente seleção de amostra e custo).

4. Contribuições dos estudos de bases familiares para investigação da etiologia do TDAH

Há extensa literatura sobre a utilização dos estudos com famílias na pesquisa sobre etiologia do TDAH. Entretanto, a maioria dos estudos iniciais que investigaram associações de sintomas ou mesmo diagnósticos entre integrantes de uma mesma família não mostraram resultados com relevância estatística ou que fossem reproduzidos em outras amostras. Isso acabou se repetindo nos estudos posteriores que tentavam associar sintomas de TDAH e achados de genética molecular, ou ainda nos estudos que investigavam associação de TDAH e fatores ambientais.

Como as investigações que partiram do fenótipo se mostraram imprecisas, houve um crescente aumento pelo interesse de se usar fenótipos intermediários, denominados endofenótipos, nos estudos de TDAH.

O conceito de endofenótipo foi introduzido nas pesquisas em psiquiatria, há cerca de 40 anos³⁹. Pode ser considerado como intermediário ao genótipo e o fenótipo, sendo definido como traços hereditários, quantitativos, que apontam para a possibilidade de um indivíduo desenvolver uma determinada doença.

Algumas condições precisam ser atendidas para identificarmos um aspecto específico como possível endofenótipo.

É necessário que os mesmos genes que influenciam um endofenótipo guardem relação também com o fenótipo. Os endofenótipos estão presentes em pacientes e também devem estar presentes em familiares de primeiro grau que não apresentam o transtorno. Sua associação com achados genéticos é potencialmente mais precisa que a encontrada para o fenótipo estudado. Os endofenótipos necessitam ser mensurados e não são diretamente observados como os fenótipos. Há diferentes categorias de endofenótipos: cognitivos (neuropsicológicos), neuroquímicos, anômicos e neurofisiológicos⁴⁰.

Os primeiros estudos que utilizaram o conceito de endofenótipo para investigação de etiologia do TDAH não mostraram resultados consistentes. À época, a escolha de possíveis endofenótipos ocorreu através da literatura que sugeria ser o TDAH um transtorno eminentemente cognitivo. Por isso, foram escolhidas medidas que refletiam alterações neuropsicológicas. Em revisão sobre o assunto, Rommelse faz sugestões para os novos estudos em endofenótipos, sendo a possibilidade de considerar as comorbidades como confundidor para os achados endofenotípicos, que estariam associados a elas e não ao transtorno primariamente investigado.

5. Considerações finais

A pesquisa sobre as bases etiológicas do TDAH se encontra em momento especialmente importante. Modelos tradicionais, que se utilizaram de estratégias estatísticas mais simples, não conseguiram avançar no conhecimento sobre a gênese do transtorno.

As contribuições obtidas através dos diversos modelos de estudos de famílias sugerem fortemente a necessidade de se avançar na pesquisa de novos modelos. Novas técnicas de modelagem com equações estruturais vêm fornecendo instrumentos mais promissores para as análises multifatoriais mais complexas.

Correspondência: Daniel Segenreich
Rua Dona Mariana, 73, 401
22280-020, Rio de Janeiro, RJ
danielsegen@gmail.com

Não há conflito de interesses ou fonte de financiamento. Trata-se de um artigo de revisão (não sistemática). Não há metodologia específica de revisão sistemática.

Referências bibliográficas

¹ Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010; 2: 241-55.

² Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: on attention and its diseases. *J Atten Disord*. 2008; 12: 200-4.

³ Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *European Psychiatry*. 2004; 19: 303-6.

⁴ Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet*. 1902; 1:1008-1012.

⁵ Kramer F, Pollnow H. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. *Aus der Psychiatrischen und Nerven-Klinik der Charité in Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bonhoefer)*. *Mtschr Psychiat Neurol*. 1932; 82:21-40.

⁶ American Psychiatric Association (1968) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II)*, 2nd edn. American Psychiatric Association, Washington DC.

⁷ American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*, 3rd edn. American Psychiatric Association, Washington DC.



⁸ American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R), 3rd edn rev. American Psychiatric Association, Washington DC.

⁹ American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association, Washington DC

¹⁰ American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th edn Text revision. American Psychiatric Association, Washington DC

¹¹ American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V), 5th edn. American Psychiatric Association, Washington DC.

¹² Organização Mundial da Saúde (1997). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), 10a rev. Universidade de São Paulo, São Paulo SP.

¹³ Shankman SA, Lewinsohn PM, Klein DN, Small JW, Seeley JR, Altman SE. Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 ; 50:1485-94.

¹⁴ Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Seidman L. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006, 60:1081-7.

¹⁵ Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 ; 52:1015-25.

¹⁶ Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2012 ; 73: 941-50.

¹⁷ Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Familial clustering of latent class and DSM-IV defined attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 ;45:589-98.

¹⁸ Nigg J, Nikolas M, Friderici K, Park L, Zucker RA. Genotype and neuropsychological response inhibition as resilience promoters for attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder under conditions of psychosocial adversity. *Dev Psychopathol*. 2007,19 :767-86.

¹⁹ Larsson H, Anckarsater H, Råstam M, Chang Z, Lichtenstein P. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 ; 53:73-80.

²⁰ Marcus DK, Barry TD. Does Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Have a Dimensional Latent Structure? A Taxometric Analysis. *J Abnorm Psychol*. 2011 ; 120: 427-442.

²¹ Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., ... & Sklar, P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005, 57, 1313-1323.

²² Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kieley K et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 431-435.

²³ Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 379-380.

²⁴ Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009 ;126:51-90.

²⁵ Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langley K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 ;49 :884-97.

²⁶ Tovo-Rodrigues L, Rohde LA, Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Zeni C, Marques FZ, Contini V, Grevet EH, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH, Hutz MH. Is there a role for rare variants in DRD4 gene in the susceptibility for ADHD? Searching for an effect of allelic heterogeneity. *Mol Psychiatry*. 2012 ;17:520-6.

ARTIGO DE REVISÃO

DANIEL SEGENREICH¹, PAULO MATTOS²

ARTIGO

²⁷ Genro JP, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. The Brazilian contribution to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder molecular genetics in children and adolescents. *Genet Mol Biol.* 2012 ; 35:932-8.

²⁸ Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2011; 168:365-77.

²⁹ Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1028-40.

³⁰ Langley, K., Rice, F., van den Bree, M.B., & Thapar, A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatrica,* 2005, 57, 359–371.

³¹ Pheula, G.F., Rohde, L.A., & Schmitz, M. Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case-control study in schools. *European Child and Adolescent psychiatry,* 2011, 20: 137–145.

³² Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 ;49 :863-73.

³³ Todd RD, Neuman RJ. Gene-environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse-based model. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007, 144B :971-5.

³⁴ Nikolas M, Klump KL, Burt SA. Youth appraisals of inter-parental conflict and genetic and environmental contributions to attention-deficit hyperactivity disorder: examination of GxE effects in a twin sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40 :543-54.

³⁵ Powers ET. New Estimates of the Impact of Child Disability on Maternal Employment. *The American Economic Review,* 2001, 91: 135-139.

³⁶ Hakkaart-van Roijen L, Zwirs BW, Bouwmans C, Tan SS, Schulpen TW, Vlasveld L, Buitelaar JK.

Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficient hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Ado-*

lesc Psychiatry. 2007; 16:316-26.

³⁷ Hernandez L, Blazer D. Genes, Behaviour, and the Social environment: moving beyond the nature/nurture debate. National Academy of Sciences, Washington, 2006.

³⁸ Greenwood TA, Libiger O, Kardia S, Hanis C, Morrison AC, Gu CC, Rice T, Miller M, Turner ST, Myers RH, Grove J, Hsiao CF, Weder AB, Schork NJ. Comprehensive linkage and linkage heterogeneity analysis of 4344 sibling pairs affected with hypertension from the Family Blood Pressure Program. *Genet Epidemiol.* 2007 ; 31:195-210.

³⁹ Gottesman II, Shields J. Schizophrenia and Genetics: A twin study Vantage Point. Academic Press, NY, USA, (1972)

⁴⁰ Rommelse NN. Endophenotypes in the genetic research of ADHD over the last decade: have they lived up to their expectations? *Expert Rev Neurother.* 2008; 8:1425-9.