ENCICLOPÉDIA
sobre o Desenvolvimento
na Primeira Infância



Hiperatividade e déficit de atenção (TDAH)

Atualização Julho 2013

Índice

Síntese 5

Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade e cognição 9
NANDA ROMMELSE, PHD, FEVEREIRO 2010

Crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: Epidemiologia, Comorbidade e Avaliação 16
ALICE CHARACH, MSC, MD, MARÇO 2010

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e a Genética 27
PHILIP ASHERSON, PHD, NOVEMBRO 2010

Tema financiado por:



Síntese

Qual é sua importância?

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado por um nível de agitação, impulsividade e desatenção constante e atípico no plano do desenvolvimento e que prejudica a criança desde a primeira infância. O TDAH pode ser dividido em três subtipos com base na forma de comportamentos mais evidentes em função da natureza dos sintomas: 1) o tipo desatento; 2) o tipo hiperativo-impulsivo; e 3) o tipo misto. Esse transtorno é diagnosticado quando a criança apresenta sintomas que a prejudicam em mais de um contexto na sua vida, como na escola, em casa ou fora dela. Estima-se que o TDAH atinge entre 3 e 7% das crianças em idade escolar no mundo todo, e que os meninos apresentam uma maior taxa de prevalência do TDAH que as meninas. Em 50 a 66% dos casos, o TDAH tende a ocorrer com outros transtornos psiquiátricos ou desenvolvimentais (por exemplo, ansiedade, transtornos de humor, dificuldades de aprendizagem e de linguagem, transtornos comportamentais e problemas de sono). O TDAH persiste na idade adulta para mais da metade das pessoas afetadas. Seus sintomas e transtornos concomitantes prejudicam o funcionamento acadêmico e comportamental das crianças na escola, fazendo com que elas tenham uma taxa mais baixa de conclusão do ensino médio. Elas são também mais suscetíveis de encontrar dificuldades para conseguir um emprego quando adultas. Outras consequências negativas ligadas ao TDAH incluem relações interpessoais mais complicadas e uma maior prevalência de ferimentos acidentais, de acidentes de trânsito e de gravidezes em adolescentes. Em resumo, o TDAH representa um problema de saúde pública relevante e pode causar custos pessoais e sociais muito altos.

O que sabemos?

Acredita-se que o TDAH é causado por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Os sintomas do TDAH são fortemente hereditários (76%), porém a natureza da influência genética ainda é desconhecida. Os resultados de estudos publicados indicam que o TDAH compartilha influências genéticas com outros transtornos. Assim, por exemplo, foram encontradas influências genéticas comuns entre os sintomas da desatenção e a dislexia, sintomas de hiperatividade-impulsividade e problemas de oposição, e o TDAH com sintomas de autismo. Além disso,

acredita-se que os genes responsáveis pela divisão celular, a adesão celular e a migração neuronal são ligados à aparição do TDAH. Entre os fatores de risco ambientais, os pesquisadores observaram a influência negativa do consumo de tabaco e de álcool pela mãe durante a gravidez, da depressão maternal, do baixo peso ao nascer, das práticas parentais ruins e do fato de viver num bairro desfavorecido.

As crianças com TDAH vivenciam mais problemas escolares que seus colegas de sala devido a suas deficiências neurocognitivas e a seu comportamento. O TDAH é, muitas vezes, associado a déficits das funções executivas (por exemplo, planejar, organizar, prestar atenção aos detalhes importantes e refrear seus impulsos). Em consequência, as crianças diagnosticadas com esse transtorno são mais suscetíveis de apresentar dificuldades de aprendizagem ou de linguagem. Resultados tirados de estudos que observaram o funcionamento do cérebro sugerem que o TDAH está associado a uma atividade atípica no córtex frontal, a área do cérebro responsável pelos processos cognitivos. Isso dito, é importante notar que somente um subgrupo de crianças em idade escolar com TDAH (30%) apresenta fragilidades no funcionamento executivo, sugerindo que essas deficiências não são nem necessárias nem suficientes para causar o transtorno.

O que pode ser feito?

Diagnóstico

Em geral, o TDAH é diagnosticado e tratado em crianças em idade escolar. Entretanto, a presença de sintomas de hiperatividade-impulsividade ou de desatenção no decorrer dos anos pré-escolares é considerada essencial no estabelecimento do diagnóstico. Uma observação direta da criança pode sugerir o diagnóstico, porém até a criança mais sintomática pode ficar calma e atenta em um ambiente ao qual não está acostumada, como o consultório de um médico. Por isso, as avaliações devem se concentrar no histórico do comportamento da criança em casa, na escola e quando brinca, da primeira infância até o dia da avaliação. Uma entrevista clínica típica fornece a oportunidade de discutir como os pais e professores reagiram às dificuldades da criança e de identificar as estratégias que funcionaram e aquelas que fracassaram. A avaliação não deve apenas se limitar aos sintomas do TDAH; ela deve também investigar os sintomas associados ao TDAH que podem se manifestar, tais como a ansiedade, os transtornos de humor e os problemas de comportamento. Os pais nem sempre estão conscientes do quanto situações estressantes podem transtornar seu filho; por isso, uma entrevista feita diretamente com a criança pode ser uma parte importante no âmbito da avaliação. Os transtornos concomitantes

constituem um aspecto importante no tratamento e sua presença pode alterar a eficácia da terapia.

Muitos clínicos consideram que as escalas de avaliação preenchidas pelos pais e professores são úteis no processo de diagnóstico, como forma de conseguir uma descrição do comportamento da criança que pode ser facilmente comparada com as normas naquela idade. Algumas crianças com altos níveis de agitação, desatenção e impulsividade têm problemas médicos ou atraso de desenvolvimento que devem ser identificados durante a avaliação. Crianças com problemas de aprendizagem podem ser sintomáticas na escola e quando fazem os deveres de casa porque têm dificuldade com as matérias. Outras podem manifestar sintomas somente em casa, sugerindo um problema social, ambiental ou ligado às práticas parentais. Pode ser muito difícil identificar no consultório do médico as crianças que têm dificuldades específicas de aprendizagem. Em consequência, uma consulta com um psicólogo educacional pode se revelar muito eficaz para obter uma visão completa dos pontos fortes e das dificuldades da criança.

Intervenções

Estimulantes (como o metilfenidato e o Ritalin™) em diversas formas de preparações, de ação imediata ou prolongada, desempenham um papel importante no tratamento do TDAH. Mais recentemente, medicamentos não estimulantes chegaram ao mercado, como a atomoxetina, que têm também um papel importante no tratamento. Esses medicamentos podem ajudar um grande número de pessoas com TDAH, melhorando sua atenção, o controle de seus impulsos e reduzindo seu nível de atividade. As intervenções comportamentais intensivas que envolvem uma combinação de treinamento de autocontrole para a criança e de estratégias parentais para os pais constituem também um método eficaz. Uma atenção parental positiva, recompensas para os comportamentos apropriados e consequências negativas para os maus comportamentos (por exemplo, proibir as crianças brincarem com seu brinquedo favorito) são procedimentos recomendados nos tratamentos comportamentais. Os professores podem também adotar estratégias semelhantes em sala de aula. As evidências disponíveis indicam que as melhores intervenções são aquelas que combinam medicação, intervenções comportamentais e programas escolares focados no comportamento e no aprendizado. Esses tratamentos devem ser intensivos e de longa duração para conseguir resultados ótimos. Um treinamento direto das funções cognitivas, como a memória de trabalho (a habilidade de armazenar e manipular informação na memória de curto prazo), mostrou-se promissor enquanto intervenção potencialmente eficaz. Algumas crianças apresentam melhorias no comportamento quando certos alimentos são

cortados de sua alimentação, embora ainda não se saiba se esse efeito é generalizado. O treinamento das atividades elétricas do cérebro pode também melhorar a vivacidade de espírito e o comportamento de certas crianças. Dito isso, uma questão importante relativa a esses tratamentos diz respeito à generalização de seus efeitos benéficos em diversos contextos. É preciso fazer mais pesquisa para analisar os fatores (individuais e contextuais) afetando os resultados dos tratamentos para melhorar seus benefícios para as crianças, no longo prazo e em diferentes contextos.

Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade e cognição

Nanda Rommelse, PhD

Radboud University Medical Center, Department of Psychiatry, Holanda

Fevereiro 2010

Introdução

O Transtorno de *Deficit* de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por uma tríade de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade.[1] Esse transtorno tem elevada hereditariedade e afeta de 3% a 5% das crianças em idade escolar.[2,3] Ao longo das últimas décadas, os problemas cognitivos associados ao TDAH vêm sendo objeto de inúmeros estudos. A cognição pode ser definida como aquisição de conhecimentos e de compreensão, o que inclui pensar, saber, lembrar, relembrar, julgar e solucionar problemas.

Do que se trata

Foram propostos diversos modelos causais, em uma tentativa de associar resultados de anomalias biológicas e cognitivas frequentemente relacionadas ao TDAH. Todos os modelos cognitivos indicam que *deficits* de funções executivas (FE) constituem uma das principais características de TDAH. Funções executivas (FE) foram definidas como “capacidades que permitem a uma pessoa envolver-se com sucesso em comportamentos independentes, intencionais, em causa própria”.[4] Inúmeros estudos realizados com indivíduos que apresentavam TDAH revelaram que estes também apresentavam deficiências de FE, sendo que os problemas mais freqüentemente reaplicados estavam relacionados à inibição e à memória de trabalho.[5] *Deficits* de FE estão fortemente associados a anomalias no *lobo frontal* e nos *circuitos frontosubcorticais* encontradas em pacientes com TDAH.[6,7]

Problema

Embora grande parte dos modelos causais de TDAH inclua *deficits* de FE como um fator importante, não está claro se, e em que medida, tais deficits realmente *causam* TDAH. Em outras palavras, sendo o TDAH um transtorno de elevado grau de hereditariedade, as FE constituem um traço hereditário que aumenta os riscos de desenvolver o transtorno? E em qual proporção de

pacientes podem ser consideradas como fator causal?

Questões-chave de pesquisa

Para avaliar se *deficits* de FE têm uma ligação causal com TDAH, é essencial abordar duas questões:

a. Sendo o TDAH um transtorno de elevado grau de hereditariedade, os problemas de FE são também hereditários e estão associados aos mesmos genes de TDAH?
b. Qual a proporção de crianças com TDAH que realmente apresenta problemas de FE?

Resultados de pesquisas recentes

Os problemas de FE são hereditários e estão associados aos mesmos genes de TDAH?

A primeira etapa necessária para determinar se os *deficits* de FE são hereditários consiste em estudar essas funções em gêmeos. Um modelo com gêmeos permite separar a influência hereditária da influência ambiental exercidas sobre as funções executivas. Diversos estudos sobre gêmeos examinaram o desempenho dessas funções.[12-16] Aos 5 e aos 12 anos de idade, cerca de 50% do desempenho em diversas tarefas de FE poderiam ser atribuídos a fatores genéticos.[16] Outros estudos obtiveram resultados semelhantes – em torno de 40% a 50% –,[12,13,15] sugerindo que o desempenho em tarefas de FE é moderadamente hereditário. Além disso, aparentemente, fatores genéticos constituem um mediador importante de *estabilidade* das funções executivas ao longo da infância.[14]

A segunda etapa para determinar se os *deficits* de FE são hereditários e estão associados aos mesmos genes de TDAH consiste em estudar o desempenho de FE em parentes de pacientes com TDAH, esclarecendo o caráter familiar dos *deficits* de funções executivas associados ao transtorno. Por exemplo, irmãos compartilham uma média de 50% de seus genes. Portanto, é provável que irmãos não afetados de uma criança com TDAH carreguem genes de risco, sem apresentar as expressões fenotípicas desse transtorno. Se os *deficits* de FE estão de fato associados ao TDAH por meio dos genes familiares, irmãos não afetados demonstrarão os mesmos *deficits* de FE, provavelmente em menor medida, do que a criança afetada.

Diversos estudos analisaram as funções executivas em famílias afetadas por TDAH, e os resultados corroboram a hipótese de que *deficits* de FE têm caráter familiar e também estão

presentes – em menor medida – em parentes não afetados de pacientes com TDAH.[5,17,21] Estudos especificamente direcionados para determinadas funções executivas, como inibição ou controle de interferência, também relataram resultados promissores: parentes não afetados mostraram deficits sutis nessa área e apresentaram desempenhos semelhantes.[22-26] Essas constatações sugerem o caráter familiar dos *deficits* de FE. Embora esses resultados não sejam suficientes para afirmar a hereditariedade dos problemas de funções executivas, são no mínimo coerentes com essa hipótese.

A etapa final para determinar se os *deficits* de FE estão associados aos mesmos genes que o TDAH consiste em examinar o desempenho das funções executivas em relação a genes candidatos de TDAH, e/ou em utilizar o desempenho de FE em análises de associações fundamentadas no heredograma de famílias afetadas por TDAH. Essas duas estratégias têm sido pouco utilizadas, uma vez que é necessário recorrer a amostras muito grandes para gerar um número suficiente de dados para viabilizar a análise. Resultados preliminares indicam que *polimorfismos* em um gene (gene do *Receptor de Dopamina D4*) mais frequentemente replicados em relação ao TDAH, de fato, estão também relacionados às funções executivas.[15,27-30] Um estudo de ligações identificou um sinal importante de ligação no cromossomo 13q12.11 de todo o genoma, ao utilizar uma medida de FE – memória de trabalho verbal – em heredogramas de famílias afetadas por TDAH. Tal fato sugere que os genes nessa localização podem influenciar o TDAH e o desempenho das funções executivas.[31]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 de TDAH, sugerindo que esses *deficits* de FE podem estar relacionados aos mesmos genes do transtorno.[32]

Qual a proporção de crianças com TDAH que realmente apresentam problemas de FE?

A porcentagem de crianças que apresentam problemas de FE depende em grande parte da definição de *deficit* de Funções Executivas (DFE).[8] Não há um consenso sobre o que realmente constitui um DFE, mas a maioria das definições envolve o desempenho abaixo do 10o percentil, apresentado por um grupo de controle em no mínimo uma, duas ou três tarefas de FE. Em termos gerais, crianças com TDAH quase sempre apresentam pior desempenho nas medidas de FE do que crianças do grupo de controle. No entanto, em termos individuais, determinada proporção de crianças com TDAH supera determinada proporção de crianças do grupo de controle.[9] Em outras palavras, nem toda criança com TDAH apresenta DFE. Deficiências de FE não são necessárias nem suficientes para explicar todos os casos de TDAH.[9] De fato, outras

funções cognitivas, problemas motivacionais ou, em alguns casos, reações à ansiedade familiar ou problemas com colegas, podem estar associadas ao TDAH.[10,11] Cerca de um terço das crianças apresenta DFE moderadamente severo – definido como deficiência em três ou mais medidas de FE.[11]

Lacunas de pesquisa

Para determinar se os *deficits* de FE diagnosticados em uma proporção de pacientes com TDAH constituem a causa real de TDAH nesse grupo, é necessário adotar uma abordagem mais abrangente do que a que está sendo utilizada atualmente. Ou seja, apenas poucos estudos avaliaram as FE no contexto familiar, e a maioria deles não dispunha de dados suficientes para análises genéticas. Uma vez que as tarefas e os métodos utilizados para medir a mesma função executiva são diferentes, a dificuldade para comparar resultados constitui um problema sério, que se torna particularmente difícil quando se tenta associar conjuntos de dados cognitivos provenientes de diferentes locais de pesquisas, com o objetivo de melhorar a eficácia estatística das análises genéticas. Portanto, para determinar se os *deficits* de FE diagnosticados em uma proporção de pacientes com TDAH constituem realmente a causa desse transtorno, é necessário administrar tarefas de FE que contenham dados sobre validade, confiabilidade, hereditariedade e normas. A utilização das mesmas tarefas "padrão de ouro" permitiria associar amostras de diferentes locais de pesquisa, o que facilitaria imensamente a comparabilidade dos dados e aumentaria o valor das análises genéticas, levando a resultados mais consistentes que, certamente, seriam aplicáveis na prática clínica.

Conclusões

O desempenho em tarefas de FE é moderadamente transmissível e, aparentemente, fatores genéticos constituem um mediador importante de *estabilidade* de FE ao longo da infância. *Deficits* de FE estão associados ao TDAH, em caráter familiar, e estão possivelmente relacionados entre outros ao Receptor de Dopamina D4, que está também relacionado a esse transtorno. Em outras palavras, *deficits* de FE baseados parcialmente em genes podem causar TDAH. Entretanto, apenas um subgrupo de pacientes com esse transtorno – cerca de 30% – apresenta problemas de funções executivas moderadamente graves, sugerindo que as deficiências de FE não são necessárias nem suficientes para explicar todos os casos de TDAH.

Implicações para pais, serviços e políticas

Testes cognitivos ainda não são suficientemente sensíveis ou específicos para utilização em práticas diárias de diagnóstico de TDAH. Os diagnósticos ainda são baseados em relatos de pais e professores – ou autorrelatos, nos casos de adolescentes e adultos com suspeita de TDAH. Entretanto, dados de estudos longitudinais realizados recentemente indicam que FE na infância é um preditor de desempenho acadêmico, assim como de posterior funcionamento social e global em pacientes com TDAH.[33] Tais resultados sugerem que a prática clínica pode ser benéfica para avaliar e tratar deficiências de FE, principalmente aquelas que apresentam alto risco de resultados negativos, visando prevenir dificuldades de longo prazo relacionadas a uma ampla gama de áreas funcionais importantes.[33] As estratégias de intervenção para deficits de FE ainda estão em sua fase primária de desenvolvimento, mas já foram constatados resultados positivos.[34,35] Um subgrupo de crianças com TDAH que apresentam *deficits* de FE moderadamente graves (+/- 30%) pode beneficiar-se dessas intervenções.

Referências

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.
3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.
6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.
7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.
8. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.
9. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.
10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.
11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.

12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.

13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.

14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.

15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.

16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.

17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.

18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.

19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.

20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.

21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.

22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.

23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.

24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.

25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.

27. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.

28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.

29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33(5):674-689.

30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.

31. 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* 2008;83(1):99-105.

32. 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 Genetics* 2008;147B(8):1399-1411.

33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.

34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial. *Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.

35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(2):177-186.

Crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: Epidemiologia, Comorbidade e Avaliação

Alice Charach, MSc, MD

Hospital for Sick Children, Canadá

Março 2010

Epidemiologia de TDAH

Crianças com Transtorno de *Déficit* de Atenção com Hiperatividade (TDAH) – caracterizado por níveis excessivos de desatenção, hiperatividade e impulsividade, em termos de desenvolvimento – são mais frequentemente identificadas e tratadas no ciclo inicial do ensino fundamental. Estudos realizados no mundo todo revelam uma taxa de prevalência de TDAH equivalente a 5,29% – intervalo de confiança de 95%: de 5,01 a 5,56 – de crianças e adolescentes.[1] As taxas são mais altas para meninos do que para meninas, e para crianças menores de 12 anos de idade do que para adolescentes.[1,2] Estimativas de prevalência variam em função dos métodos de averiguação, dos critérios de diagnóstico utilizados e da inclusão ou exclusão de critérios de limitação funcional.[1] Em termos gerais, as estimativas são muito semelhantes entre os países, com exceção dos países Africanos e do Oriente Médio, nos quais as taxas são mais baixas do que na América do Norte e na Europa.[1]

Os sintomas geralmente interferem no funcionamento acadêmico e comportamental na escola, e frequentemente atrapalham os relacionamentos com familiares e colegas.[3,4] Crianças com TDAH utilizam mais os sistemas de saúde e estão mais sujeitas a lesões do que crianças que não apresentam esse transtorno. Embora os sintomas de hiperatividade diminuam na adolescência, a maioria das crianças com TDAH continua a apresentar algumas deficiências cognitivas – por exemplo, funcionamento executivo insatisfatório, memória de trabalho deficiente – ao longo da adolescência até a fase adulta, em comparação com pares da mesma idade.[7,8] Estudos de resultados identificam taxas menores de conclusão do ensino médio, início precoce de consumo de álcool e de substâncias ilícitas, e taxas elevadas de tabagismo e de acidentes de trânsito em meio a adolescentes com TDAH.[9,14] A hiperatividade na infância está igualmente associada ao surgimento subsequentes de outros distúrbios psiquiátricos, entre os quais ansiedade, problemas

de conduta, transtornos do humor, comportamento suicida e transtorno de personalidade antissocial.[13,15-18] Adultos com histórico infantil de TDAH têm taxas acima do normal em relação a lesões e acidentes, dificuldades conjugais e no trabalho, gravidez na adolescência e crianças nascidas fora do casamento.[15,17,19-21] TDAH é uma questão importante de saúde pública, não só devido às deficiências de longo prazo que afetam indivíduos e suas famílias, mas também devido ao pesado fardo que representa para os sistemas de educação, de saúde e de justiça criminal.[22-24]

Estudos sobre populações identificaram que desatenção e hiperatividade na infância são mais comuns em famílias monoparentais, naquelas cujos pais têm baixos níveis de realização educacional ou estão desempregados, e em famílias de baixa renda.[17,25,26] Evidências de estudos sobre famílias revelam que sintomas de TDAH são altamente hereditários,[27] embora fatores ambientais também influenciem o desenvolvimento inicial da criança. Históricos de tabagismo e consumo de álcool pela mãe no período pré-natal, baixo peso ao nascer e problemas de desenvolvimento estão associados a altos níveis de desatenção e hiperatividade.[26,28] Recentemente, avaliações dos dados obtidos pelo *Canadian National Longitudianl Survey of Children and Youth* revelaram que aproximadamente 7% das crianças mostram níveis persistentemente altos de hiperatividade relatada pelos pais, desde os 2 anos de idade até os primeiros anos do ensino fundamental.[29] Tabagismo no período pré-natal, depressão materna, práticas parentais inadequadas e viver em bairros menos favorecidos no primeiro ano de vida são fatores associados com futuros problemas comportamentais da criança, inclusive desatenção e hiperatividade constatadas quatro anos mais tarde.[29-31]

Na América do Norte, a identificação e o tratamento clínico de TDAH variam em função da localização geográfica, aparentemente refletindo diferenças nas práticas comunitárias ou no acesso a serviços.[32-34] A utilização de medicamentos estimulantes para o tratamento de sintomas de desatenção e hiperatividade aumentou na primeira metade da década de 1990, o que provavelmente reflete utilização prolongada em tratamentos ampliados até a adolescência, assim como um aumento no número de meninas diagnosticadas e tratadas.[35-38]

Transtornos concomitantes (ou comorbidade)

Entre 50% e dois terços das crianças em idade escolar diagnosticadas com TDAH apresentam também transtornos psiquiátricos e de desenvolvimento concomitantes, entre os quais comportamentos agressivos e de oposição, ansiedade, baixa autoestima, transtornos de tiques, problemas motores, e deficiências de aprendizagem e de linguagem.[39-46] São comuns as

dificuldades relacionadas ao sono, entre as quais, enurese (micção noturna) e perturbações respiratórias durante o sono, um problema potencialmente corrigível que pode estar relacionado ao alto nível de desatenção.[47,48] O nível de disfunção global em crianças com TDAH aumenta com o número de transtornos concomitantes.[13,49] As condições concomitantes também aumentam a probabilidade de desenvolver outras dificuldades na adolescência e no início da vida adulta.[10,15,16,50-55]

Dificuldades neurocognitivas constituem fontes importantes de deficiências em crianças com TDAH. Problemas relacionados às funções executivas e à memória de trabalho, assim como a distúrbios específicos de linguagem e aprendizagem são comuns em grupos clínicos.[56,57-64] Cerca de um terço das crianças encaminhadas para psiquiatria, muitas vezes devido a problemas comportamentais, podem ter dificuldades de linguagem não identificadas anteriormente.[65] É necessário avaliar, sempre que possível, a possibilidade de problemas cognitivos para que intervenções acadêmicas adequadas possam ser implementadas.

TDAH em crianças em idade pré-escolar

O Transtorno de *Déficit* de Atenção com Hiperatividade geralmente começa antes que a criança ingresse na escola. Entretanto, em crianças em idade pré-escolar, o TDAH é caracterizado não apenas por dificuldades de atenção, impulsividade excessiva e hiperatividade, mas é também frequentemente acompanhado por graves acessos de raiva, comportamento exigente, agressivo e não cooperativo que podem interferir com a frequência à creche ou às instituições de educação infantil, impedimento de participação em reuniões familiares, e que podem se tornar um pesado fardo de cuidados e angústias para a família.[66,67,68] Frequentemente, esses comportamentos perturbadores constituem a fonte de preocupações para os pais, e muitas crianças[66] recebem o diagnóstico de transtorno desafiador e de oposição. A identificação precoce pode ser útil para abordar inúmeras questões de desenvolvimento que crianças com TDAH podem apresentar.

Avaliações do TDAH em crianças em idade escolar

Frequentemente, professores de sala de aula chamam a atenção dos pais para questões relacionadas ao estilo de aprendizagem e às dificuldades comportamentais da criança em idade escolar. Os educadores geralmente antecipam que no final da educação infantil e no primeiro ano do ensino fundamental, a criança deve ser capaz de seguir rotinas de sala de aula, seguir instruções simples, brincar de forma cooperativa com colegas, e permanecer concentrada de 15 a 20 minutos por vez em uma tarefa acadêmica. Preocupações levantadas por professores,

especialmente os mais experientes, fornecem detalhes importantes sobre o funcionamento acadêmico e social da criança.

O diagnóstico formal de TDAH reflete níveis generalizados e prejudiciais de desatenção, distração, hiperatividade e impulsividade. Os sintomas da criança devem ser discrepantes em termos de desenvolvimento e devem causar um funcionamento deficiente, mais frequentemente em habilidades acadêmicas e sociais, relacionamentos com familiares e colegas. As dificuldades geralmente estão presentes desde a pré-escola, embora nem sempre sejam reconhecidas. Os comportamentos problemáticos são observáveis em mais de um contexto: por exemplo, em casa, na escola ou na comunidade, em saídas para parques ou para a mercearia.

No Canadá, há dois tipos de conjuntos de regras formais que são utilizados para diagnósticos: o DSM IV TR (*Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revised*) e o ICD-10 (*International Classification of Disorders Tenth Edition*). O diagnóstico do DSM IV para o Transtorno de *Déficit* de Atenção com Hiperatividade (TDAH) reflete amplamente a compreensão geral do diagnóstico nos Estados Unidos. Há três subtipos de TDAH: o tipo basicamente desatento, segundo o qual a criança apresenta seis dos nove sintomas de desatenção; o tipo basicamente hiperativo-impulsivo, segundo o qual a criança apresenta seis dos nove sintomas de hiperatividade e impulsividade; e o tipo combinado, segundo o qual a criança apresenta altos níveis dos dois tipos de sintomas (ver sintomas de diagnóstico no Quadro 1). O diagnóstico do ICD-10 para Transtorno Hipercinético é utilizado com maior frequência por médicos que não exercem sua profissão na América do Norte. Os dois métodos têm diversos pontos em comum, sendo que o diagnóstico de Transtorno Hipercinético do ICD-10 identifica um grupo menor de crianças que devem atender aos critérios para os dois níveis de atividade, assim como para desatenção e distração. Entretanto, quando aspectos de um quadro clínico geral são levados em consideração, crianças com TDAH – especialmente aquelas que apresentam o tipo combinado – apresentam deficiências de funcionamento e necessidades de intervenção semelhantes às de crianças que apresentam transtorno hipercinético.[69]

A avaliação clínica de uma criança com TDAH deve ser realizada por um profissional da área médica, com conhecimentos pediátricos de avaliação psicossocial e de saúde mental. Uma vez que crianças pequenas frequentemente reagem a circunstâncias estressantes com níveis elevados de atividade e distração, e com dificuldades no aprendizado e nos relacionamentos sociais, é necessário avaliar, sempre que apropriado, os contextos familiares, sociais e de

desenvolvimento para identificar explicações alternativas para sintomas disfuncionais. Fatores físicos – tais como sono inadequado, ou condições médicas crônicas – devem também ser avaliados como explicações ou contribuições para as dificuldades da criança. O ideal é que o médico obtenha informações sobre o funcionamento social e acadêmico da criança por meio de pessoas diferentes, que a conheçam em contextos diferentes como, por exemplo, os pais da criança e um professor. Pesquisas com autorrelatos de pais e professores são amplamente utilizadas para obter informações sobre comportamentos específicos da criança no contexto domiciliar ou escolar, respectivamente.[4] Além disso, é essencial uma entrevista clínica detalhada com os pais, no caso de crianças mais novas, e com a própria criança, no caso de crianças mais velhas ou adolescentes. Revisar relatórios escolares ao longo de diversos anos também ajuda a obter os pontos de vista de diversos professores, de forma longitudinal. Um aspecto importante da avaliação inclui a identificação de transtornos concomitantes, inclusive transtornos de aprendizagem e de linguagem, como mencionado na seção anterior. Preocupações de ordem psicossocial ou de desenvolvimento devem ser igualmente identificadas, uma vez que podem dificultar o tratamento de TDAH e influenciar o prognóstico de longo prazo.

Critérios Diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade do DSM IV TR[a]

A. Ou **(1)** ou **(2)**

(1) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de *desatenção* persistiram por no mínimo 6 meses, em intensidade desadaptativa e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção

a. frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido
b. com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
c. com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra
d. com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)
e. com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades

f. com frequência evita, antipatiza ou reluta em envolver-se em tarefas que exigem esforço mental constante

g. com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por exemplo, brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)

h. é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa

i. com frequência mostra esquecimento em atividades diárias

(2) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade-impulsividade persistiram por no mínimo 6 meses, em intensidade desadaptativa e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade

a. frequentemente agita as mãos ou os pés ou remexe-se na cadeira

b. frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado

c. frequentemente corre ou escala em excesso, em situações nas quais isso é inadequado

d. com frequência tem dificuldade para brincar ou envolver-se calmamente em atividades de lazer

e. está frequentemente "em ação" ou muitas vezes age como se estivesse "ligado em um motor"

f. frequentemente fala em demasia

Impulsividade

a. frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas

b. com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez

c. frequentemente interrompe ou intromete-se em assuntos de outros (por exemplo, intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção que causaram deficiências estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

C. Alguma dificuldade causada pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por exemplo, na escola e em casa).

D. Deve haver claras evidências de dificuldade clinicamente significativa no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (por exemplo, Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade).

Referências

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(6):942-948.
2. Waddell C, Offord DR, Shepherd CA, Hua JM, McEwan K. Child psychiatric epidemiology and Canadian public policy-making: the state of the science and the art of the possible. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47(9):825-832.
3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):1033-1044.
4. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
5. Bruce B, Kirkland S, Waschbusch D. The relationship between childhood behaviour disorders and unintentional injury events. *Paediatrics & Child Health* 2007;12(9):749-754.
6. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA-Journal of the American Medical Association* 2001;285(1):60-66.
7. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review* 2007;27(2):188-210.
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(6):631-642.
9. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock C, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria– III. Mother-child interactions, family conflicts and maternal psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1991;32(2):233-255.
10. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1990;29(4):546-557.
11. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, Mennin D, Marrs A, Ouellette C, Moore P, Spencer T, Norman D, Wilens T, Kraus I, Perrin J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):437-446.

12. Mannuzza S, Klein RG, Konig PH, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1989;46(12):1073-1079.

13. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92(3):279-296.

14. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics* 1993;92(2):212-218.

15. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(8):837-849.

16. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: a prospective, population-based study. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(11):1668-1675.

17. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to single parenthood in childhood and later mental health, educational, economic, and criminal behavior outcomes. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(9):1089-1095.

18. Woodward LJ, Fergusson DM, Horwood LJ. Driving outcomes of young people with attentional difficulties in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(5):627-634.

19. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(7):565-576.

20. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(4):493-498.

21. Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(8):1217-1222.

22. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(2):195-206.

23. Leibson CL, Long KH. Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2003;21(17):1239-1262.

24. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):93-102.

25. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(9):1124-1131.

26. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1989;30(2):205-217.

27. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.

28. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(8):721-727.

29. Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Cote S. Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics* 2006;117(6):2101-2110.

30. Elgar FJ, Curtis LJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, Stewart SH. Antecedent-consequence conditions in maternal mood and child adjustment: a four-year cross-lagged study. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2003;32(3):362-374.

31. Kohen DE, Brooks-Gunn J, Leventhal T, Hertzman C. Neighborhood income and physical and social disorder in Canada: associations with young children's competencies. *Child Development* 2002;73(6):1844-1860.

32. Brownell MD, Yogendran MS. Attention-deficit hyperactivity disorder in Manitoba children: medical diagnosis and psychostimulant treatment rates. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46(3):264-272.

33. Rappley MD, Gardiner JC, Jetton JR, Houang RT. The use of methylphenidate in Michigan. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1995;149(6):675-679.

34. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, Dulcan MK, Hoven C, Bird HR, Bauermeister JJ, Payne JD. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U.S. communities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):797-804.

35. Charach A, Cao H, Schachar R, To T. Correlates of methylphenidate use in Canadian children: a cross-sectional study. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(1):17-26.

36. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM, Armstrong RW. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996. *CMAJ—Canadian Medical Association Journal* 2001;165(11):1489-1494.

37. Robison LM, Sclar DA, Skaer TL, Galin RS. National trends in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and the prescribing of methylphenidate among school-age children: 1990-1995. *Clinical Pediatrics* 1999;38(4):209-217.

38. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996;98(6 Pt 1):1084-1088.

39. Fliers E, Vermeulen S, Rijsdijk F, Altink M, Buschgens C, Rommelse N, Faraone S, Sergeant J, Buitelaar J, Franke B. ADHD and Poor Motor Performance From a Family Genetic Perspective. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):25-34.

40. Drabick D, Gadow K, Sprafkin J. Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006;47(8):766-774.

41. Baeyens D, Roeyers H, Van Erdeghem S, Hoebeke P, Vande Walle J. The prevalence of attention deficit-hyperactivity disorder in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a 4-year followup study. *Journal of Urology* 2007;178(6):2616-2620.

42. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999;40(1):57-87.

43. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(10):1285-1293.

44. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42(4):487-492.

45. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):35-41.

46. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry* 1991;148(5):564-77.

47. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1998;37(6):637-646.

48. Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000;154(6):549-555.

49. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon JS, Warburton R, Reed E, Davis SG. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995;34(11):1495-1503.

50. Fischer M, Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 1990;58(5):580-588.

51. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(2):324-332.

52. Fergusson DM, Horwood LJ. Early conduct problems and later life opportunities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39(8):1097-1108.

53. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. The effects of unemployment on psychiatric illness during young adulthood. *Psychological Medicine* 1997;27(2):371-381.

54. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry* 2006;60(10):1098-1105.

55. Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A. Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *Journal of Clinical Child Psychology* 1999;28(3):298-311.

56. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(5):729-744.

57. Hinshaw SP, Carte ET, Fan C, Jassy JS, Owens EB. Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits? *Neuropsychology* 2007;21(2):263-273.

58. Thorell LB, Wahlstedt C. Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children. *Infant and Child Development* 2006;15(5):503-518.

59. Loo SK, Humphrey LA, Tapio T, Moilanen IK, McGough JJ, McCracken JT, Yang MH, Dang J, Taanila A, Ebeling H, Jarvelin MR, Smalley SL.. Executive functioning among Finnish adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(12):1594-1604.

60. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology* 2001;29(6):541-556.

61. Beitchman JH, Brownlie EB, Inglis A, Wild J, Ferguson B, Schachter D, Lancee W, Wilson B, Mathews R.. Seven-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(8):961-970.

62. Clark C, Prior M, Kinsella G. The relationship between executive function abilities, adaptive behaviour, and academic achievement in children with externalising behaviour problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002;43(6):785-796.

63. Calhoun SL, Dickerson Mayes S. Processing speed in children with clinical disorders. *Psychology in the Schools* 2005; 42(4):333-343.

64. Rabiner D, Coie JD, Conduct Problems Prevention Research Group. Early attention problems and children's reading achievement: a longitudinal investigation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(7):859-867.

65. Cohen NJ, Davine M, Horodezky N, Lipsett L, Isaacson L. Unsuspected language impairment in psychiatrically disturbed children: prevalence and language and behavioral characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(3):595-603.

66. Cunningham CE, Boyle MH. Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family, parenting, and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):555-569.

67. Keown LJ, Woodward LJ. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):541-553.

68. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2008;17(2):347-366.

69. Lee SI, Schachar RJ, Chen SX, Ornstein TJ, Charach A, Barr C, Ickowicz A. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(1):70-78.

Notes

[a] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Text Revision (DSM-IV-TR). 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e a Genética

Philip Asherson, PhD

Kings College London, Reino Unido

Novembro 2010

Introdução

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno comum que se manifesta na infância e, muitas vezes, persiste na idade adulta. Ele está associado ao desenvolvimento de déficits funcionais e cognitivos e outros transtornos. Trata-se de um transtorno que se manifesta em diversos membros de uma mesma família. Muitos estudos realizados com gêmeos mostram sua alta hereditariedade, indicando a predominância de influências genéticas na etiologia do transtorno. Embora esses estudos não excluam a importância dos fatores ambientais, eles sugerem que, na maioria dos casos, eles interagem com fatores genéticos. Entretanto, em certos casos, fatores ambientais excepcionais, como privações severas no início da vida,[1] ou fatores de risco genéticos excepcionais, tais como raras variações do número de cópias de certos genes,[2] podem exercer efeitos importantes sobre os riscos de TDAH. Pouco se conhece a respeito da natureza das influências genéticas sobre esse transtorno, embora se acredite que ele seja principalmente o resultado de efeitos aditivos e interativos de variações genéticas comuns.

Do que se trata

Os estudos genéticos sobre o TDAH são relevantes em dois aspectos. Em primeiro lugar, os estudos de genética quantitativa possibilitam avaliar a extensão das influências genéticas sobre o TDAH e em que medida essas influências genéticas são compartilhadas com deficiências cognitivas e déficits das funções cerebrais associados ao TDAH e outros transtornos e características. Em segundo lugar, os estudos genéticos moleculares permitem identificar os fatores de risco específicos envolvidos, possibilitando uma compreensão detalhada dos mecanismos neurobiológicos e moleculares envolvidos.

Questões-chave de pesquisa

Quais são as influências genéticas sobre o TDAH e os mecanismos mediadores dos efeitos genéticos sobre o comportamento? Como é que os fatores genéticos e ambientais interagem na etiologia do TDAH e nas características comportamentais e cognitivas associadas?

Resultados de estudos recentes

Os estudos sobre gêmeos e famílias descrevem um transtorno que tende a se repetir dentro da família, com um risco de transmissão para parentes de primeiro grau da ordem de cinco a dez vezes aquele da população em geral.[3,4] A proporção da variância fenotípica explicada por fatores genéticos (hereditariedade) está, na média, em torno de 76%.[5] A análise de amostras de gêmeos e de probandos com TDAH sugere que a genética influencia os níveis de TDAH na população e que esse transtorno é mais bem observado como uma expressão extrema de um ou mais traços distribuídos de forma contínua.[3] Os dois tipos de sintomas do TDAH – desatenção e hiperatividade-impulsividade – compartilham a maioria de suas influências genéticas, mas não todas, sugerindo que processos genéticos e neurobiológicos, únicos e compartilhados estão envolvidos.[6] Outros estudos examinaram em que medida as influências genéticas são compartilhadas entre o TDAH e os transtornos e características associadas. Eles descobriram que o TDAH, e em particular os sintomas da desatenção, compartilham influências genéticas com a dislexia;[7] os sintomas de hiperatividade-impulsividade, com problemas de oposição;[8] e o TDAH com sintomas de transtornos do espectro autista.[9] Acredita-se que são efeitos pleiotrópicos de certos genes que se manifestam em diversos transtornos clínicos.

Mais recentemente, a sobreposição de efeitos familiares sobre o TDAH e déficits de desempenho cognitivo permitiu identificar dois fatores familiares de ordem cognitivo.[10] O fator principal, representando 85% da variância familiar do TDAH, engloba todas as influências familiares sobre o tempo de reação médio e sua variabilidade numa tarefa de medição do tempo de reação; o segundo fator, representando 12,5% da variância familiar do transtorno, engloba todas as influências familiares sobre erros de omissão e sobre 60% dos erros de comissão numa tarefa go/no-go. Além disso, os fatores cognitivos se mostraram independentes dos efeitos genéticos comuns ao TDAH e ao QI.[11] Portanto, esses dois fatores ligados ao desempenho cognitivo parecem reunir a maioria das influências familiares sobre o TDAH e resultar principalmente de fatores genéticos. Assim, são necessárias outras pesquisas com o objetivo de identificar os fatores genéticos que estão por trás desses dois fatores familiares cognitivos, bem como os processos neurobiológicos envolvidos. Da mesma forma, é preciso esclarecer se esses fatores cognitivos intermediam os efeitos genéticos sobre o comportamento ou se constituem efeitos

pleiotrópicos.

Os estudos de genética molecular do TDAH começaram em meados dos anos 1990 com as pesquisas sobre associação de genes candidatos, as duas primeiras associações encontradas sendo entre variações genéticas no gene receptor de dopamina D4 (DRD4) e no gene transportador de dopamina DAT1. Mais tarde, foi relatada uma associação entre o transtorno e um marcador microssatélite situado perto do gene receptor de dopamina D5 (DRD5). Desde então, muitos estudos de replicação foram realizados, com poucas replicações independentes. Contudo, uma meta-análise dos dados disponíveis sustenta fortemente a hipótese de uma associação entre o transtorno e os genes DRD4 e DRD5, associação que, no estudo de Li e colegas,[12] atinge níveis de significância (estatística) na escala do genoma inteiro.

Os resultados relativos à associação com o gene DAT1 se mostraram muito menos consistentes, com pouca evidência de uma associação entre esse gene e o transtorno,[12] apesar de existirem várias fontes potenciais de heterogeneidade que poderiam explicar o fato, entre as quais uma associação específica com o TDAH sem comorbidade com transtorno de comportamento,[13] uma associação com haplotipos específicos (sequências de ADN correlatas com uma variação genética correspondente),[14,15] e a interação com medições ambientais como o tabagismo da mãe durante a gravidez.[16-18] Essas descobertas de genes candidatos são importantes porque elas constituem a primeira prova direta que os genes regulando a neurotransmissão, especialmente a regulação da dopamina, estão diretamente envolvidos no risco de TDAH. Elas confirmam também as hipóteses feitas a priori com base nos efeitos imediatos e marcados dos estimulantes sobre os sintomas do TDAH, atribuídos ao efeito dos estimulantes sobre a disponibilidade de dopamina nas sinapses neuronais.

Muitos estudos foram realizados sobre outros genes candidatos, concentrados principalmente nos sistemas dopamina, serotonina e noradrenalina. Gizer e colegas[19] publicaram recentemente uma revisão meta-analítica relatando uma associação significativa entre o TDAH e diversos genes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, e SNAP25). Pesquisas anteriores tinham avaliado o impacto global das descobertas genéticas mais replicadas e descoberto que cerca de 3,3% da variância do transtorno eram explicados pelos efeitos aditivos desses genes, representando somente 4,3% da hereditariedade do TDAH, estimada em 76%.[20] Fica, portanto, bem claro que são necessárias mais pesquisas para explicar as outras influências genéticas sobre o TDAH.

Outros estudos tiraram proveito da técnica SNP-array (polimorfismos de nucleotídeo simples – PNS) que permite a genotipagem de marcadores genéticos informativos no genoma humano inteiro. Os PNS podem explicar 80% das variações genéticas comuns ou mais, conforme a densidade dos SNP-arrays. Para o TDAH, estudos de associação que englobam todo o genoma, chamados GWAS (Genome-Wide Association Studies) ainda devem estabelecer associações inéditas e confirmá-las, uma vez que nenhum PNS ainda alcançou níveis de significância em todo o genoma. O problema é que os níveis de significância tradicionais de 0,05 a 0,001 poderiam ser encontrados por acaso analisando PNS em todo genoma, devido ao grande número de haplotipos independentes (sequências de ADN correlatas com uma variação genética correspondente) dentro do genoma. Por isso, recomenda-se níveis de significância mais altos, da ordem de 5×10^{-8}, para compensar a baixa probabilidade de associação com o transtorno.[21] Isso significa que, para os transtornos complexos mais frequentes, são necessárias 12.000 amostras ou mais para identificar de forma confiável alguns PNS associados ao transtorno, visto que, em quase todos os casos, foram identificados somente riscos genéticos baixos para alelos associados a um risco específico, com razões da ordem de 1,1 a 1,4 ou menos. O primeiro estudo de associação em escala genômica (GWAS) com o TDAH examinou 438.784 PNS em 958 trios de parentes probandos com TDAH (todos os tipos confundidos). Não foi identificado nenhum gene com efeito moderado a importante,[22] e nenhum resultado alcançou níveis de significância em escala genômica. Contudo, no estudo de um conjunto de 51 genes candidatos, apareceu uma associação significativa entre o transtorno e o grupo de PNS selecionados, envolvendo principalmente genes neurotransmissores de dopamina, noradrenalina e serotonina. Mais tarde, resultados similares foram relatados num estudo que combinou dados de GWAS provenientes de vários estudos.

O gene caderina (CDH13) apresenta um interesse especial, uma vez que foi associado ao TDAH em vários estudos GWAS e se encontra na única região que atingiu uma significância estatística em escala genômica numa meta-análise de estudos de associação relativos ao TDAH.[23-25] Essa descoberta e outras indicações de estudos de associação com todo o genoma indicam que genes envolvidos na divisão celular, na adesão celular, na migração neuronal e na plasticidade neuronal poderiam também aumentar o risco de TDAH.[26]

Globalmente, há ainda um longo caminho a percorrer para delimitar os fatores genéticos específicos que expliquem a forte hereditariedade do TDAH. Contudo, trata-se de um fenômeno comum em pesquisas sobre transtornos comuns, e várias explicações potenciais foram propostas para o que é chamado de “matéria escura” da hereditariedade. Entre elas, a participação de

muitos genes com pequeno efeito, uma heterogeneidade genética com um risco provocado por muitos genes diferentes e variações dentro de cada gene, interações de ordem superior entre genes e ambiente, e uma heterogeneidade etiológica. Além disso, ainda não estamos compreendendo a contribuição para o TDAH de variações raras do número de cópias de certos genes ou outros tipos de variação genética rara, embora dados recentes sugerirem que, em alguns casos, essas variações poderiam ser a causa principal do transtorno.[2]

Finalmente, a maioria das pesquisas genéticas se concentrou na identificação de fenótipos intermediários e nas medições das funções neurobiológicas que mediam os efeitos genéticos sobre o TDAH e podem estar mais próximas da função dos genes. Por exemplo, existem evidências de alguns estudos de IRM funcional mostrando que variações genéticas específicas teriam efeitos mais importantes.[27,28] Como é também o caso para variáveis cognitivas que compartilham influências genéticas com o TDAH, seria possível identificar variações genéticas associadas ao TDAH fazendo pesquisas genéticas sobre os fenótipos intermediários. Como mencionado acima, dois fatores cognitivos familiares parecem reunir as influências genéticas sobre o TDAH (baixo desempenho com tempo de reação lento e variável e um aumento dos erros de omissão e de comissão em tarefas cognitivas),[10] de modo que seria muito útil focar os fenótipos intermediários sobre os processos que estão por trás dessas deficiências de desempenho cognitivo no TDAH.

Vale a pena notar que a associação genética mais replicada com medições de desempenho cognitivo é uma associação inversa entre a função cognitiva e o alelo do gene DRD4 associado ao risco de TDAH. Nas crianças com TDAH, a presença do alelo de 7-repetições de DRD4, com alto risco de TDAH, está associada a uma deficiência cognitiva menor que aquelas com alelos não associados ao risco.[29] Essa descoberta inesperada foi também feita com o gene ZNF804A em esquizofrênicos,[30] o que deixa pensar que se trataria de um resultado comum em transtornos neuropsiquiátricos. Esses resultados sugerem que o desempenho cognitivo poderia indicar a existência de fontes importantes de heterogeneidade, o grupo com menor deficiência no plano cognitivo indicando uma discreta patogênese molecular.

Lacunas da pesquisa

São necessárias mais pesquisas para identificar as variações genéticas raras e comuns que explicam a hereditariedade do TDAH; elas terão que utilizar um grande número de amostras e as futuras tecnologias de sequenciamento do genoma inteiro. A pesquisa neurobiológica deve se

concentrar em medições geneticamente correlatas com o TDAH e utilizar dados relativos à associação genética para determinar a natureza dos processos cognitivos, neuronais e celulares que causam os riscos genéticos para o comportamento. Os estudos genéticos sobre o TDAH em adultos estão apenas começando, mas presume-se que alguns fatores genéticos exercem uma influência sobre o risco de persistência e de remissão do transtorno durante o período de transição da infância para a idade adulta. Finalmente, outros estudos devem ser feitos para identificar os riscos ambientais que colaboram de forma aditiva ou interativa com os riscos genéticos para o TDAH.

Conclusões

O TDAH é um transtorno altamente hereditário que se manifesta na infância e, muitas vezes, persiste na idade adulta. Os estudos genéticos quantitativos ajudam a entender as ligações etiológicas entre o TDAH e outros transtornos e características concomitantes, bem como os processos cognitivos que mediam os efeitos genéticos sobre o comportamento. Pesquisas complementares devem ser realizadas com o objetivo de entender os processos que estão por trás dos déficits cognitivos associados ao TDAH, déficits relativos ao tempo de reação e aos erros de omissão e de comissão. Os genes do sistema dopamina, em particular os genes DRD4 e DRD5, foram implicados na etiologia do TDAH, e estudos de associação em escala genômica mostraram que outros genes regulando a neurotransmissão e o neurodesenvolvimento estão envolvidos, tais como SNAP-25 e CDH13. Estudos recentes identificaram raras variações do número de cópias de certos genes como principal risco para o TDAH, mas elas parecem afetar somente alguns casos. Mais estudos são necessários para explicar os mecanismos ligados à hereditariedade do TDAH, a qual ainda precisa ser explicada pelas variações genéticas até agora associadas ao transtorno.

Implicações

Os estudos realizados sobre famílias, gêmeos e adoções influenciaram muito a nossa maneira de enxergar o TDAH e, em consequência, a tomada de decisões clínicas. Sabemos que esse transtorno é, em grande parte, hereditário e que as influências genéticas explicam sua estabilidade ao longo do tempo. Além disso, os estudos genéticos nos ajudaram a compreender o desenvolvimento de outros transtornos associados ao TDAH. As futuras pesquisas irão utilizar informações genéticas para identificar os subgrupos etiologicamente distintos, no intuito de melhorar a previsão dos resultados clínicos e elaborar novas estratégias de intervenção específicas para tratar o TDAH e prevenir sua evolução na idade adulta. Essas estratégias são

cruciais em vista dos altíssimos custos pessoais e sociais do TDAH, incluindo os problemas ligados à educação e ao emprego, as altas taxas de acidentes, e os riscos de desenvolver ansiedade, depressão, toxicomania, alcoolismo e comportamento antissocial.

Referências

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.
4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.
9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.
10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.
11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.
12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.

13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.

14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.

15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.

16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.

17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.

18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.

19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.

20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.

22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.

23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.

24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.

25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission*

2008;115(11):1573-85.

26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.

27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.

28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.

29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.

30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.