

HIPERATIVIDADE E DÉFICIT DE ATENÇÃO (TDAH)

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. ³¹Além 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.