

atualização

Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Susceptibility genes in attention/deficit hyperactivity disorder

Tatiana Roman^a, Luis Augusto Rohde^b e Mara Helena Hutz^c

^aDepartamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil. ^bServiço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil. ^cUniversidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos mais comuns da infância e adolescência, afetando entre 3% a 6% das crianças em idade escolar. Essa patologia caracteriza-se por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, apresentando ainda uma alta heterogeneidade clínica. Embora as causas precisas do TDAH não estejam esclarecidas, a influência de fatores genéticos é fortemente sugerida pelos estudos epidemiológicos, cujas evidências impulsionaram um grande número de investigações com genes candidatos. Atualmente, apesar da ênfase dada a este tópico, nenhum gene pode ser considerado necessário ou suficiente ao desenvolvimento do TDAH, e a busca de genes que influenciam este processo ainda é o foco de muitas pesquisas. O objetivo desse artigo é, portanto, sumarizar e discutir os principais resultados das pesquisas com genes candidatos no TDAH.

Descritores Transtorno da falta de atenção com hiperatividade. Genes. Predisposição genética para doença. Associação.

Abstract Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders of childhood and adolescence, affecting 3%-6% of school age children. It is characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity, showing also a high clinical heterogeneity. Although the precise causes of ADHD are unclear, the influence of genetic factors is strongly suggested by epidemiologic studies, that provide evidences for a large number of investigations with candidate genes. Nowadays, despite the great attention driven to this subject, no gene can be considered as necessary or sufficient to the development of ADHD, and the search for genes that affect this process is still the focus of many investigations. Thus, the objective of this paper is to summarize and discuss the main results on the research with possible susceptibility genes for ADHD.

Keywords Attention deficit hyperactivity disorder. Genes. Genetic susceptibility. Association.

Introdução

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns da infância e adolescência.¹ Embora caracterizado por sintomas marcantes de desatenção, hiperatividade e impulsividade,² o TDAH é bastante heterogêneo clinicamente; acredita-se que sua etiologia, ainda não esclarecida, seja igualmente complexa.³⁻⁵ A importante contribuição de fatores genéticos para o seu desenvolvimento é sugerida por estudos epidemiológicos, que mostram

não só uma recorrência familiar significativa, como também uma herdabilidade bastante alta para esse transtorno.³ Além disso, essas investigações sugerem que a transmissão do TDAH seja determinada por vários genes de pequeno efeito, que conferem suscetibilidade a este transtorno.^{4,6,7}

Todas essas evidências têm motivado um grande número de estudos moleculares, os quais buscam identificar os possíveis genes de suscetibilidade. O objetivo do presente trabalho é, portanto, sumarizar e discutir os principais resultados

Trabalho realizado com patrocínio CNPq (Processo n. 142983/1998-5).

Artigo elaborado a partir da tese de Doutorado *Estudo do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade – Suscetibilidade genética e identificação de genes candidatos*, apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS em dezembro de 2001.

Trabalho financiado pelo Programa de Apoio a Núcleos de Excelência, Financiadora de Estudos e Projetos, CNPq, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul e Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Recebido em 11/12/2001. Revisado em 22/04/02. Aceito em 10/6/2002.

das pesquisas com genes candidatos no TDAH.

Estudos com genes candidatos

Diferentes genes vêm sendo investigados desde o primeiro relato de associação de um marcador genético com o TDAH.⁸ O principal alvo destas pesquisas são genes que codificam componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e, mais recentemente, serotoninérgico, uma vez que dados de estudos neurobiológicos sugerem fortemente o envolvimento desses neurotransmissores na patofisiologia desse transtorno.⁹⁻¹¹

Os estudos moleculares com o TDAH apresentam uma característica interessante. Poucas investigações utilizaram a abordagem mais comum em análises de associação, que são os estudos que comparam casos com controles populacionais. A maior parte dos trabalhos realizados utilizou métodos baseados em família, ou seja, o método de risco relativo de haplótipos (HRR)^{12,13} e o teste de desequilíbrio de transmissão (TDT).¹⁴ No HRR, para determinado marcador, compara-se a frequência dos alelos parentais transmitidos ao filho afetado (casos) com a frequência dos alelos parentais não transmitidos (controles). Havendo uma diferença significativa, evidencia-se associação. Já o TDT, que é um teste de ligação, avalia a segregação dos alelos. Qualquer que seja a frequência nos pais, a chance de transmissão de cada alelo ao acaso é de 50%. Verifica-se ligação quando há distorção desta segregação, ou seja, transmissão preferencial de um dos alelos parentais.

O problema dos estudos com controles populacionais é o fato de serem, muitas vezes, sujeitos a efeitos de estratificação populacional. As frequências alélicas da maioria dos marcadores genéticos são muito variáveis entre diferentes populações e etnias.¹⁵ Quando não detectado previamente à investigação, o estudo de casos e controles com diferentes origens populacionais pode gerar resultados espúrios, devido a essas variações. Os métodos baseados em família têm a vantagem de conseguir evitar grande parte destes problemas, visto que o controle ao probando (caso) é feito dentro do próprio núcleo familiar.^{16,17} Esta característica, juntamente com a possibilidade de se obter núcleos familiares completos, foi o que impulsionou o amplo uso destes métodos nas investigações com o TDAH.¹⁸

Genes do sistema dopaminérgico

O sistema dopaminérgico tem sido o foco da maioria dos

estudos moleculares com o TDAH. O gene do transportador de dopamina (DAT1) foi o candidato inicial para as investigações, visto que a proteína transportadora é inibida pelos estimulantes usados no tratamento do TDAH.¹⁹ O primeiro relato de associação do gene DAT1 com a doença foi feito por Cook et al,⁸ que investigaram um polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR), localizado na região 3' do gene.^{20,21} Pelo método HRR, foi detectada uma associação com o alelo de 480pb (pares de base), que corresponde a 10 cópias da unidade de repetição de 40pb (alelo 10R). Posteriormente, vários estudos tentaram replicar esta associação (Tabela 1).

Embora existam alguns relatos negativos, a maioria destas investigações conseguiu detectar um efeito do gene DAT1 no TDAH.

Outro gene do sistema dopaminérgico intensamente investigado neste transtorno é o gene do receptor D4 de dopamina (DRD4). O grande interesse por este gene surgiu a partir da observação de sua associação com a dimensão de personalidade "busca de novidades", provavelmente relacionada ao TDAH.^{33,34} Além disto, o produto deste gene concentra-se em áreas do cérebro cujas funções são implicadas em sintomas da doença.^{35,36} O principal polimorfismo investigado no gene DRD4 é um VNTR de 48pb, localizado no exon 3,³⁷ região que supostamente codifica um domínio funcional importante da proteína.

Os estudos que investigaram o papel do gene DRD4 no TDAH estão resumidos na Tabela 2. LaHoste et al³⁸ foram os primeiros a detectar associação desse gene com o TDAH. O alelo com sete cópias da unidade de repetição de 48pb (alelo 7R), o mesmo relacionado com a dimensão busca de novidades, foi sugerido como alelo de risco. Embora muitas investigações posteriores tenham replicado a associação com o gene DRD4, os resultados são bastante controversos. A detecção de associação parece variar de acordo com a estratégia de análise utilizada. Além disto, alguns achados positivos referem-se a situações bem específicas, como nos estudos de Rowe et al,^{31,40} nos quais uma influência particular do alelo 7R sobre a dimensão desatenção foi verificada.

Os resultados inconsistentes em relação a estes dois genes candidatos não são totalmente inesperados. A possibilidade de o efeito atribuído aos polimorfismos estudados ser devido a outros polimorfismos em desequilíbrio de ligação já foi investigada em alguns estudos. No loco DRD4, tanto associa-

Tabela 1 – Estudos de associação com o VNTR de 40pb do gene DAT1.

Referência	Local	Método	N	Resultado
Gill et al ²²	Irlanda	HRR	40	positivo
Waldman et al ²³	EUA	TDT	117	positivo
Daly et al ²⁴	Irlanda	HRR/TDT	118	positivo
Palmer et al ²⁵	EUA	TDT/ IBD	124	negativo
Holmes et al ²⁶	EUA	CCP/ TDT	137 casos, 440 controles/ 58 famílias	negativo
Swanson et al ²⁷	Canadá	HRR/TDT	80	negativo
Barr et al ²⁸	Canadá	TDT	102	associação marginal
Curran et al ²⁹	Inglaterra/ Turquia	TDT	66 ingleses, 111 turcos	positivo só na amostra inglesa
Roman et al ³⁰	Brasil	CCP/ HRR	81 casos, 100 controles/ 81 famílias	negativo
Rowe et al ³¹	EUA	CCP	80 casos, 93 controles	positivo
Todd et al ³²	EUA	Estudo de gêmeos/TDT	1046 gêmeos/523 famílias	negativo

N: número de famílias (trios, duplas e/ou pares de irmãos) para HRR, TDT e IBD ou número de probandos e controles para estudos com controles populacionais; IBD: idêntico por descendência; CCP: caso-controle com controles populacionais.

ções isoladas^{44,48} como efeitos de haplótipos com outros marcadores além do VNTR de 48pb^{44,54} já foram verificados. A variação interna da unidade de repetição de 48pb⁵⁵ também deve ser considerada. As seqüências das unidades não são idênticas entre si, havendo 19 variantes diferentes com freqüências bastante diversas entre as populações.^{55,56} É possível que a associação do gene DRD4 com o TDAH observado em alguns estudos seja devida a um tipo particular de alelo 7R, presente apenas em certas populações. Além disto, mecanismos muito mais complexos do que o simples efeito do VNTR de 48pb e a herança do alelo 7R podem estar influenciando a contribuição do gene DRD4 sobre o TDAH.^{57,58}

Este mesmo tipo de heterogeneidade genética também pode ter contribuído para as diferenças nos resultados obtidos com o loco DAT1, embora apenas a influência de outros polimorfismos, em haplótipos com o VNTR de 40pb, tenha sido relatada.²⁸ Efeitos de estratificação populacional, sobretudo nos estudos que utilizaram controles populacionais, podem representar outra fonte de heterogeneidade. A grande variabilidade nas freqüências alélicas da maioria dos locos polimórficos entre as populações¹⁵ sugere que um *background* genético diferente pode estar presente em amostras com diferentes origens étnicas, conseqüentemente, afetando os resultados.

Uma possível heterogeneidade clínica existente entre as amostras é outro fator que deve ser considerado, embora a maioria dos estudos tenha utilizado critérios diagnósticos similares. A idéia de que os vários aspectos da sintomatologia do TDAH possuam etiologias particulares sugere que amostras diferentes clinicamente podem evidenciar fatores etiológicos diversos.⁵

Algumas investigações tentaram contornar o problema delimitando subamostras supostamente mais homogêneas, tanto para o gene DRD4^{30,39,46,51,59} como para o DAT1.^{23,24,30} Apesar de interessantes, os relatos são ainda bastante iniciais, necessitando de replicações antes de se confirmar uma associação mais específica destes genes com o TDAH.

O poder dos métodos utilizados em relação ao tamanho do

efeito dos genes de suscetibilidade é outro ponto importante. O efeito estimado para o gene DAT1 é bastante pequeno, com uma razão de chances de 1,6 a 2,8.²³ Para o DRD4, uma metanálise recente⁶⁰ sugeriu uma razão de chances combinada de 1,4 para os estudos baseados em famílias e de 1,9 para os estudos que utilizaram controles populacionais. Em doenças complexas influenciadas por vários genes de pequeno efeito, os estudos de associação, de modo geral, parecem ter um poder estatístico reduzido para identificar tais genes, e a não replicação de achados positivos parece ser a regra, especialmente quando as amostras não são muito grandes.^{60,61} Todas estas limitações podem ter contribuído significativamente para os resultados inconsistentes obtidos nos estudos com os genes DRD4 e DAT1.

Praticamente todos os demais genes conhecidos do sistema dopaminérgico já foram objeto de estudos de associação com o TDAH, incluindo genes que codificam os receptores D2, D3 e D5,⁶²⁻⁶⁴ e genes de enzimas relacionadas ao metabolismo da dopamina.^{44,64-70} Destes, o mais promissor parece ser o gene do receptor D5 de dopamina (DRD5), uma vez que todos os estudos realizados até o momento detectaram associação com o TDAH.^{24,51,64,71} Entretanto, o número de investigações para a maioria destes marcadores é ainda bastante reduzido, o que impede conclusões definitivas.

Genes do sistema noradrenérgico

Poucos estudos moleculares foram realizados até o momento com genes do sistema noradrenérgico. Estes estudos concentraram-se principalmente no gene que codifica a enzima dopamina-beta-hidroxilase (DBH), ou loco DBH, sendo objeto de investigação um sítio de restrição *TaqI* localizado no intron 5 do gene.⁷² Embora haja alguns relatos iniciais de associação com escores de TDAH,^{73,74} o primeiro trabalho em que o polimorfismo foi de fato analisado em uma amostra diagnosticada com este transtorno foi o de Daly et al.²⁴ Estes autores verificaram associação com o alelo A2 (presença do sítio), tanto na amostra total como em subgrupos de pacientes

Tabela 2 - Estudos de associação com o VNTR de 48pb do gene DRD4.

Referência	Local	Método	N	Resultado
LaHoste et al ³⁸	Canadá	CCP	39	positivo
Castellanos et al ³⁹	EUA	CCP	41 casos, 56 controles	negativo
Rowe et al ⁴⁰	EUA	CCP/ TDT/ QTDT	168 casos, 71 controles	positivo para CCP e QTDT
Smalley et al ⁴¹	EUA	TDT/ IBD	133 TDT/ 84 IBD	positivo
Swanson et al ⁴²	Canadá	HRR	52	positivo
Faraone et al ⁴³	EUA	TDT	27	positivo
Barr et al ⁴⁴	Canadá	TDT	82	positivo
Eisenberg et al ⁴⁵	Israel	HRR	46	negativo
Hawi et al ⁴⁶	Irlanda	CCP/ HRR	39 casos e controles/ 99 famílias	negativo
Holmes et al ⁴⁶	EUA	CCP/ TDT	137 casos, 440 controles/ 58 famílias	positivo para CCP
Kotler et al ⁴⁷	Israel	HRR	98	negativo
McCracken et al ⁴⁸	EUA	TDT	371	negativo
Muglia et al ⁴⁹	Canadá	CCP/ TDT	66 casos e controles/ 44 famílias	positivo para CCP, marginal para TDT
Sunohara et al ⁵⁰	Canadá	TDT	199	positivo
Tahir et al ⁵¹	EUA	TDT	111	positivo
Mill et al ⁵²	Inglaterra	CCP/ HRR/ TDT	132 casos, 189 controles/ 85 famílias	positivo para CCP
Roman et al ³⁰	Brasil	CCP/ HRR	81 casos, 100 controles/ 81 famílias	positivo para CCP
Rowe et al ³¹	EUA	CCP	80 casos, 93 controles	positivo
Todd et al ⁵³	EUA	estudo de gêmeos	1046	negativo

N: número de famílias (trios, duplas e/ou pares de irmãos) para HRR, TDT e IBD ou número de probandos e controles para estudos com controles populacionais; QTDT: TDT quantitativo; IBD: idêntico por descendência; CCP: caso-controle com controles populacionais.

definidos pelo diagnóstico do tipo combinado de TDAH e pela presença de história familiar do transtorno. Recentemente, Roman et al.⁷⁵ replicaram estes achados para a amostra total e para o subgrupo de pacientes do tipo combinado. Porém, um efeito significativo do alelo A2 foi verificado também entre os pacientes sem história familiar de TDAH, contrastando com parte dos resultados obtidos anteriormente.²⁴

Embora o significado funcional do sítio de restrição *TaqI* sobre a enzima D β H, e desta sobre o TDAH ainda não sejam conhecidos, o relato de associação em duas amostras independentes sugere a contribuição do gene DBH na suscetibilidade a este transtorno. Porém, estudos adicionais são necessários para esclarecer o seu exato envolvimento no TDAH. A investigação de outros polimorfismos presentes neste loco cujo efeito sobre a D β H já está esclarecido, como no estudo de Payton et al.,⁶⁴ também será importante neste sentido.

Genes de alguns dos receptores adrenérgicos também já foram investigados no TDAH. Associações dos genes que codificam os receptores α 2A (ADRA2A) e α 2C (ADRA2C) com escores elevados de TDAH em pacientes com síndrome de Tourette foram observadas por Comings et al.⁷⁴ Entretanto, estes resultados não se repetiram em pacientes diagnosticados com TDAH, nem para o gene ADRA2A,⁷⁶ nem para o gene ADRA2C.⁷⁷ A investigação do gene do receptor adrenérgico α 1C (ADRA1C) pelos mesmos autores também não evidenciou associação. Embora os polimorfismos analisados nos genes ADRA2A^{74,76} e ADRA2C^{74,77} sejam os mesmos, diferenças metodológicas em relação à caracterização clínica das amostras e procedimentos laboratoriais impedem comparações conclusivas entre os estudos. Investigações adicionais com esses genes são necessários antes que se possa confirmar ou não a sua influência na etiologia do TDAH.

Genes do sistema serotoninérgico

Recentemente, uma possível influência do sistema serotoninérgico na etiologia do TDAH também foi investigada.

Resultados positivos em pacientes com este transtorno foram obtidos para os genes do receptor 2A de serotonina (HTR2A)⁷⁸ e do transportador de serotonina,^{79,80} enquanto que nenhuma associação foi verificada para o gene que codifica a enzima triptofano hidroxilase (TPH), reguladora da síntese de serotonina.⁸¹ Efeitos de interação entre os genes 5-HTT e DRD4 sobre a atenção sustentada em bebês de um ano de idade,⁸² e sobre a resposta ao metilfenidato⁸³ foram observados em outros estudos. Todos esses achados, embora bastante iniciais, indicam que a análise desses e de outros genes do sistema serotoninérgico em diferentes grupos de pacientes com TDAH pode resultar em uma contribuição importante para o entendimento de sua etiologia.

Conclusão

Vários outros genes de diferentes sistemas biológicos, além dos citados nesta atualização, já foram sugeridos como genes de suscetibilidade ao TDAH. Porém, os resultados são muito contraditórios, e nenhum desses genes, nem mesmo o DRD4 ou o DAT1, pode ser considerado como necessário ou suficiente ao desenvolvimento deste transtorno. Este panorama é devido, em grande parte, a uma heterogeneidade genética ímpar, representada pela alta complexidade clínica da doença. O futuro do estudo da genética do TDAH vai envolver, certamente, a definição de possíveis “subfenótipos” em que a heterogeneidade esteja reduzida, sendo ainda necessárias múltiplas replicações de achados positivos em amostras de diferentes países antes de se aceitar um gene candidato como gene de suscetibilidade. A identificação dos possíveis genes de suscetibilidade é fundamental, uma vez que a informação genética está diretamente relacionada ao tratamento e prevenção. Um maior conhecimento permitirá uma melhor caracterização de diferentes tipos da doença, determinando condições mais específicas, e, portanto, mais eficazes de tratamento. Além disso, a vulnerabilidade ao TDAH poderá ser detectada precocemente, desenvolvendo-se, assim, estratégias de prevenção.

Referências

- Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:716-22.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
- Tannock R. Attention-deficit/hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatr* 1998;39:65-99.
- Nigg JT, Goldsmith HH. Developmental psychopathology, personality, and temperament: reflections on recent behavioral genetics research. *Hum Biol* 1998;70:387-412.
- Todd RD. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: are we ready for molecular genetic studies? *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:241-3.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention-deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999;174:105-11.
- Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 1997;60:1276-82.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Gen* 1995;56:993-8.
- Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997;36:381-93.
- Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 7):50-8.
- Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, part 7: the serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:253-6.
- Falk C, Rubinstein P. Haplotype relative risks: an easy, reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987;51:227-33.
- Terwilliger J, Ott J. A haplotype-based “haplotype relative risk” approach to detecting allelic associations. *Hum Hered* 1992;42:337-46.

14. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993;52:506-16.
15. Cavalli-Sforza LL, Manozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1994.
16. Alsobrook JP-II, Pauls DL. Molecular approaches to child psychopathology. *Hum Biol* 1998;70:413-32.
17. Schaid DJ, Sommer SS. Comparison of statistics for candidate-gene association studies using cases and parents. *Am J Hum Genet* 1994;55:402-9.
18. Pritchard JK, Stephens M, Rosenberg NA, Donnelly P. Association mapping in structured populations. *Am J Hum Genet* 2000;67:170-81.
19. Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:386-96.
20. Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14:1104-6.
21. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet* 1993;91:405-6.
22. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention-deficit/hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997;2:311-3.
23. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene (DAT1) and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Am J Hum Genet* 1998;63:1767-76.
24. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention-deficit/hyperactivity disorder: Preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999;4:192-6.
25. Palmer CGS, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del'Homme M, et al. No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention-deficit/hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatr Genet* 1999;9:157-60.
26. Holmes J, Payton A, Barret JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000;5:523-30.
27. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:21-5.
28. Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, et al. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:333-9.
29. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 2001;6:425-8.
30. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:471-8.
31. Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramovitz A, Waldman ID. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry* 2001;6:429-33.
32. Todd RD, Jong Y-JI, Lobos EA, Reich W, Heath AC, Neuman RJ. No association of the dopamine transporter gene 3' polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:745-8.
33. Benjamin J, Greenberg BD, Murphy DL, Li L, Patterson C, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet* 1996;12:81-4.
34. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, et al. Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996;12:78-80.
35. Matsuomoto M, Hidaka K, Tada S, Tasaki Y, Yamaguchi T. Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor. *Mol Brain Res* 1995;29:157-62.
36. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
37. Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992;358:149-52.
38. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-4.
39. Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN et al. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry* 1998;3:431-4.
40. Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JMC, Cleveland HH, Terris ST et al. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:419-26.
41. Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del'Homme MA, et al. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:427-30.
42. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
43. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:768-70.
44. Barr CL, Wigg KG, Bloom S, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:262-7.
45. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:258-61.
46. Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:268-72.
47. Kotler M, Manor I, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, et al. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:278-81.
48. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000;5:531-6.
49. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:273-7.
50. Sunohara GA, Roberts W, Malone M, Schachar RJ, Tannock R, Basile VS, et al. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1537-42.
51. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 2000;5:396-404.
52. Mill J, Curran S, Kent L, Richards S, Gould A, Virdee V, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: Evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol Psychiatry* 2001;6:440-4.
53. Todd RD, Neuman RJ, Lobos EA, Jong YJI, Reich W, Heath AC. Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:432-8.
54. Barr CL, Feng Y, Wigg KG, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. 5'untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:84-90.
55. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HHM, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:767-73.

56. Moyzis R, Swanson J, Ding Y. Sequence variation in exon 3 of the DRD4 gene: implications for ADHD. Vancouver: International Society for Research in Child Psychopathology; 2001.
57. Barr CL. Genetics of childhood disorders: XXII. ADHD, Part 6: the dopamine D4 receptor gene. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:118-21.
58. Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, Posner M, Kennedy JL, Barr CL, et al. Genes and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurosci Res* 2001;1:207-16.
59. Curran S, Mill J, Sham P, Rijdsdijk F, Marusic K, Taylor E, et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:387-93.
60. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1052-7.
61. Crowe RR. Candidate genes in psychiatry: an epidemiological perspective. *Am J Med Genet* 1993;15:74-7.
62. Rowe DC, Van Den Oord EJCG, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JMC, Cleveland HH, et al. The DRD2 *TaqI* polymorphism and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:580-6.
63. Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:114-7.
64. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit/hyperactivity disorder: A family-based study. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:464-70.
65. Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): No evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2001;6:420-4.
66. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999;88:497-502.
67. Barr CL, Wigg K, Malone M, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999;88:710-3.
68. Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:282-4.
69. Manor I, Kotler M, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, et al. Failure to replicate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:858-60.
70. Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ. No association between low- and high- activity catecholamine-methyltransferase (COMT) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:285-8.
71. Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 2000;5:548-51.
72. Wu S, Muhleman D, Comings D. PCR amplification of the *TaqI* B1/B2 polymorphism at intron 5 of the dopamine β -hydroxylase gene. *Psychiatr Genet* 1997;7:39-40.
73. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention-deficit/hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes – DRD2, DBH and DAT1. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1996;67:264-88.
74. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet* 1999;55:160-72.
75. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 2002;114(2):154-8.
76. Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, et al. Linkage study of the alpha 2A-adrenergic receptor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:159-62.
77. Barr CL, Wigg K, Zai G, Roberts W, Malone M, Schachar R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the adrenergic receptors α 1C and α 2C. *Mol Psychiatry* 2001;6:334-7.
78. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000;5:537-41.
79. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:91-5.
80. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001;6:235-8.
81. Tang G, Ren D, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2001;105:485-8.
82. Auerbach JG, Benjamin J, Faroy M, Geller V, Ebstein R. DRD4 related to infant attention and information processing: A developmental link to ADHD? *Psychiatr Genet* 2001;11:31-5.
83. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphism in hyperkinetic disorder – predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett* 2001;313:45-8.

Correspondência:

Tatiana Roman

Depto de Genética do Instituto de Biociências (UFRGS)

Caixa Postal 15053

91501-970 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: tatiana.roman@ufrgs.br