

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) – caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade – manifesta-se ainda na infância e frequentemente persiste na idade adulta. Apesar da herdabilidade do TDAH ser estimada em torno de 80%, a identificação de fatores genéticos específicos consistentemente associados ao seu desenvolvimento tem sido de grande dificuldade. Desta forma, o estudo de possíveis endofenótipos, como características de personalidade por exemplo, pode facilitar na identificação de tais polimorfismos. Os genes que codificam os receptores de dopamina D2 (*DRD2*) e D4 (*DRD4*) estão entre os mais investigados na psiquiatria, apresentando resultados controversos quanto aos seus papéis no TDAH e em dimensões de temperamento. A heteromerização desses receptores dopaminérgicos é influenciado pelas diferentes combinações das isoformas de D2 e D4, as quais são relacionadas a polimorfismos específicos dos respectivos genes. A partir destas evidências, o nosso grupo identificou efeitos epistáticos da interação entre tais variantes genéticas de *DRD2* e *DRD4* na susceptibilidade ao alcoolismo em duas amostras independentes de adultos (indivíduos com e sem TDAH), bem como no desenvolvimento do Transtorno de Conduta em crianças/adolescentes com TDAH. Ambos transtornos são bastante frequentes em indivíduos com TDAH e, além de compartilharem alguns sintomas similares, há evidências de que compartilhem uma base genética comum tanto com o TDAH quanto com dimensões de temperamento. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo verificar se a interação entre *DRD2* e *DRD4* está também associada à dimensões de temperamento em adultos com TDAH, o que poderia indicar uma possível via pela qual esses genes dopaminérgicos influenciam a manifestação de diferentes transtornos psiquiátricos.

Metodologia

A amostra compreende 542 pacientes com TDAH participantes do Programa de Déficit de Atenção (PRODAH) vinculado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os critérios de inclusão para os casos foram: ser maior de 18 anos, possuir descendência europeia, e diagnóstico de TDAH na infância e idade adulta conforme o DSM-IV. Pacientes foram excluídos quando o QI <70 e/ou houvesse doença neurológica importante. O Inventário de Temperamento e Caráter foi utilizado para avaliar quatro dimensões de temperamento: Busca por Novidades (BN), Esquiva de Dano (ED), Dependência de Recompensa (DR) e Persistência (P). A extração de DNA foi realizada a partir de amostras de sangue conforme a técnica de *salting out*. A genotipagem do polimorfismo rs2283265 (G/T) do *DRD2* foi realizada via PCR em tempo real, com auxílio do sistema de discriminação alélica Taqman e a do polimorfismo de número variável de repetições em tandem (VNTR) de 48pb do *DRD4* foi realizada por PCR tradicional seguido de eletroforese em gel de agarose. Modelos Lineares Gerais foram utilizados para avaliar o efeito individual destes polimorfismos, bem como da interação *DRD2/DRD4*, nas quatro dimensões de temperamento.

Resultados

Tabela 1: Escores médios das dimensões de temperamento, e de acordo com genótipos na amostra de adultos com TDAH (N = 542)

	Amostra Total	<i>DRD2</i>			<i>DRD4</i>		
		GG N=366	T+ N=137	Sig	2R4R N=266	7R N=198	Sig
BN	24,24 (6,30)	24,21 (6,48)	24,61 (5,86)	0.522	23,42 (6,27)	24,85 (6,28)	0.030
ED	20,06 (7,02)	19,45 (7,12)	21,46 (6,48)	0.004	20,09 (6,98)	19,75 (7,26)	0.372
DR	14,72 (4,03)	14,91 (4,04)	14,42 (4,03)	0.223	14,98 (4,18)	14,53 (3,95)	0.325
P	4,20 (1,92)	4,36 (1,94)	3,75 (1,71)	0.001	4,13 (1,90)	4,31 (1,87)	0.234

Os resultados estão expressos em forma de média dos escores e desvio padrão entre parênteses.

Discussão

Estes resultados estão de acordo com relatos prévios implicando genes do sistema dopaminérgico na modulação do temperamento em indivíduos normais, expandindo tais achados para amostras de adultos com TDAH. A presença do alelo 7R do *DRD4* já foi associado com escores mais altos na dimensão de Busca por Novidades. Indivíduos com escores elevados nessa dimensão tendem a ser mais impulsivos, extravagantes a procurar frequentemente atividades exploratórias que estimulam a recompensa. Além disso, nossos achados relacionando o alelo T do *DRD2* com as dimensões de Esquiva de Dano e Persistência implicam a relação do sistema dopaminérgico com essas dimensões de temperamento. Indivíduos com escores elevados na categoria de Esquiva de Dano são frequentemente receosos, tímidos e pessimistas. Por fim, indivíduos com escores mais baixos do que a média na dimensão de Persistência facilmente desistem de seus objetivos. É interessante observar que não encontramos efeito significativo da interação *DRD2/DRD4* sobre nenhuma das características de temperamento avaliadas. Porém, os efeitos principais encontrados nos genes *DRD2* e *DRD4* podem estar contribuindo através da modulação de características de temperamento para a susceptibilidade ao desenvolvimento de alcoolismo em indivíduos com TDAH.