

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO



Trabalho de Conclusão de Curso

**Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de
Atenção/Hiperatividade (TDAH) e Obesidade**

Rafaela Gonçalves Ribeiro Lucas

Pelotas, 2019

Rafaela Gonçalves Ribeiro Lucas

**Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de
Atenção/Hiperatividade (TDAH) e Obesidade**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Nutrição
da Universidade Federal de Pelotas,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Tovo Rodrigues

Coorientadora: MSc Thais Martins da Silva

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

L933s Lucas, Rafaela Gonçalves Ribeiro

Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e obesidade / Rafaela Gonçalves Ribeiro Lucas ; Luciana Tovo Rodrigues, orientadora ; Thais Martins da Silva, coorientadora. — Pelotas, 2019.

87 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) — Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. TDAH. 2. Susceptibilidade genética. 3. IMC. 4. Estudo de associação. 5. Crianças. I. Rodrigues, Luciana Tovo, orient. II. Silva, Thais Martins da, coorient. III. Título.

CDD : 641.1

Elaborada por Maria Inez Figueiredo Figs Machado CRB: 10/1612

Rafaela Gonçalves Ribeiro Lucas

Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de
Atenção / Hiperatividade (TDAH) e Obesidade

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, Faculdade de Nutrição,
Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 05/12/2019

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Luciana Tovo Rodrigues (Orientadora)

Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.

Prof. Dr. Augusto Schneider

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

MSc. Clarissa Ribeiro Bastos

Mestra em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer especificamente a duas pessoas que me apoiaram mesmo sem me conhecer, desde o primeiro contato. Aprendi muito, diretamente pelas aulas e apresentações, e indiretamente pelos ensinamentos. Sou muito grata por ter tido a oportunidade de ter pesquisadoras tão sábias como minha Orientadora, Professora Dr^a Luciana. E como Coorientadora, Doutoranda Thais.

Luciana, agradeço por tudo que fizeste por mim, foram tantas coisas que não caberia nesta folha. Mas, principalmente muito obrigada por ser quem tu és, por me proporcionar ensinar lições que vão muito além da sala de aula. Obrigada por sempre ser compreensiva, carinhosa e querida. Por manter a paciência comigo, mesmo quando muitas vezes, não a merecia.

Thais, agradeço por todo empenho em me ajudar, pela dedicação, por cada correção, por cada conselho. Muito obrigada, por independente de qualquer situação, com teu jeito meigo de ser, sempre me auxiliasse em tudo com calma e amorosidade.

Agradeço também, a minha família. Por toda compreensão, apoio e resiliência. Sou eternamente grata por tudo que fizeram e fazem por mim, amo vocês.

Agradeço as minhas amigas, principalmente a Marina e Ana Clara. Vocês foram essenciais durante a minha graduação. Muito obrigada por existirem, por estarem em minha vida, e caminharem comigo.

Por fim, gostaria de finalizar agradecendo aos professores que tive na Faculdade de Nutrição da UFPel. Ao longo dos três últimos anos, me proporcionaram diversas experiências e um vasto conhecimento, que me transformaram como aluna e pessoa. Obrigada a todos que contribuíram para a minha formação.

Resumo

LUCAS, Rafaela Gonçalves Ribeiro. **Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) e Obesidade**. 2019. 87f. Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Nutrição, Curso de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

Em todo o mundo, cerca de 5% das crianças e adolescentes são diagnosticados com o Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH), sendo considerado um dos distúrbios mentais mais comuns na infância. Com etiologia multifatorial complexa, o transtorno é profundamente influenciado pela interação de fatores genéticos e ambientais. O TDAH apresenta uma alta herdabilidade, devido ao seu forte contribuinte genético, também possui uma ampla heterogeneidade, refletindo nas diversas apresentações clínicas do transtorno. Em geral, pacientes com TDAH tem um aumento considerável em múltiplas comorbidades, tanto no âmbito mental incluindo psiquiátricas, e as não mentais. Dentre as comorbidades não psiquiátricas, destaca-se a obesidade. A metanálise mais recente sobre associação entre TDAH e Obesidade, encontrou que a prevalência combinada de obesidade é 70% maior entre adultos com TDAH e 40% maior entre crianças com TDAH, quando comparados com indivíduos sem o transtorno. Visto que, os fatores biológicos subjacentes à concomitância de ambas condições, ainda não são compreendidos. O objetivo principal deste estudo, foi avaliar o papel dos marcadores genéticos associados ao índice de massa corporal (IMC) na susceptibilidade genética do TDAH, em uma amostra de 259 crianças brasileiras e seus pais. Para tanto, foi realizado um estudo observacional analítico, com o emprego de estudo de associação genética baseada em famílias, utilizando o delineamento de casos-pseudo controles. Os 77 polimorfismos de associados ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio Genetic Investigation of ANthropometric Traits - GIANT (LOCKE et al., 2015) foram incluídos neste trabalho. A genotipagem foi feita com o microarranjo Infinium PsychArray-24 BeadChip. Para testar a associação, os marcadores ou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram extraídos do banco de dados de genotipagem, e foi realizada regressão logística, com resultados apresentados através de *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para essas análises, foi utilizado o software PLINK 2.0. A correção para múltiplos testes de Bonferroni foi empregada no estudo. Dos 77 marcadores identificados no GIANT, 71 foram localizados em nosso banco de dados, com frequência alélica do alelo menos frequente superior ou igual a 0,01 e sem desvio do Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Nenhum polimorfismo atingiu significância estatística após correção para múltiplos testes. Cinco marcadores associados nominalmente ao TDAH. Nossos resultados mostraram efeito protetor para o TDAH para os seguintes alelos: G do SNP rs13078960 no gene CADM2 (RO=0,70; IC95%=0,51-0,99), G do SNP rs10968576 no gene LRRN6C (RO=0,74; IC95%=0,56-0,99), T do SNP rs3817334 no gene MTCH2 (RO=0,75; IC95%=0,59-0,96) e A do SNP rs1558902 no gene FTO (RO=0,76; IC95%=0,59-0,84). Também, encontramos que o alelo T no SNP rs2287019 no gene GIPR (RO=1,52; IC95%=1,09-2,13) está associado a um risco 52% maior para o TDAH. Nossos resultados sugerem que seja possível uma pequena contribuição dos marcadores genéticos de susceptibilidade ao maior IMC na etiologia do

TDAH. Contudo, mais estudos são necessários, tanto para replicar em amostras mais poderosas, como também para esclarecer melhor o envolvimento dos polimorfismos analisados na regulação desses processos na etiologia da doença.

Palavras-chave: TDAH. Susceptibilidade genética. IMC. Estudo de associação. Crianças.

Abstract

LUCAS, Rafaela Gonçalves Ribeiro. **Shared genetic susceptibility between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity**. 2019. 87p. Term Paper - College of Nutrition, Nutrition Course, Federal University of Pelotas, 2019.

Around 5% of children and adolescents worldwide are diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), and are considered one of the most common mental disorders in childhood. With a complex multifactorial etiology, the disorder is profoundly influenced by the interaction of genetic and environmental factors. ADHD has a high heritability due to its strong genetic contributor, also has a wide heterogeneity, reflecting in the various clinical presentations of the disorder. Overall, ADHD patients have a considerable increase in multiple comorbidities, both mentally including psychiatric, and non-mental. Among non-psychiatric comorbidities, obesity stands out. The most recent meta-analysis on the association between ADHD and obesity found that the combined prevalence of obesity is 70% higher among adults with ADHD and 40% higher among children with ADHD compared with individuals without the disorder. Since the biological factors underlying the concomitance of both conditions are not yet understood. The main objective of this study was to evaluate the role of genetic markers associated with body mass index (BMI) in ADHD genetic susceptibility in a sample of 259 Brazilian children and their parents. For this, an analytical observational study was carried out, using a family-based genetic association study, using a pseudo-control case design. The 77 BMI associated polymorphisms identified in individuals of European ancestry from the Genetic Investigation of Anthropometric Traits - GIANT consortium (LOCKE et al., 2015) were included in this study. Genotyping was done with the *Infinium PsychArray-24 BeadChip* microarray. To test the association, single nucleotide markers or polymorphisms (SNPs) were extracted from the genotyping database, and logistic regression was performed, with results presented through *Odds Ratio* (OR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI). For these analyzes, the PLINK 2.0 *software* was used. Bonferroni's multiple thesis correction was employed in the study. Of the 77 markers identified in GIANT, 71 were located in our database, with less frequent allele frequency greater than or equal to 0.01 and no deviation Hardy-Weinberg Equilibrium. No polymorphism reached statistical significance after correction for multiple tests. Five markers nominally associated with ADHD. Our results showed a protective effect for ADHD for the following alleles: SNP rs13078960 G in the *CADM2* gene (OR = 0,70; 95%CI = 0,51-0,99), SNP rs10968576 G in the *LRRN6C* gene (OR = 0,74; 95%CI = 0,56-0,99), SNP T rs3817334 in the *MTCH2* gene (OR = 0,75; 95%CI = 0,59-0,96) and A of the SNP rs1558902 in the *FTO* gene (OR = 0,76; 95%CI = 0,59-0,84). Also, we found that the T allele in SNP rs2287019 in the *GIPR* gene (OR = 1,52; 95%CI = 1,09-2,13) is associated with a 52% higher risk for ADHD. We suggest that a small contribution of genetic markers of susceptibility to higher BMI in the etiology of ADHD is possible. However, further studies are needed, both to replicate in more powerful samples and to better clarify the involvement of the polymorphisms analyzed in the regulation of these processes in the etiology of the disease.

Keywords: ADHD. Genetic Susceptibility. BMI. Association study. Children.

LISTA DE TABELAS

Projeto

Tabela 1. Critérios diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, segundo o DSM-V	20
Tabela 2. Classificação do peso a partir do IMC, segundo a OMS.....	24
Tabela 3. Categorias de peso IMC/idade e os percentis correspondentes a crianças e adolescentes, segundo a OMS.....	25
Tabela 4. Estratégia de busca na base de dados PubMed para associação entre TDAH e obesidade.....	32
Tabela 5. Revisão sistemática da literatura sobre estudos genéticos de TDAH e aumento de IMC / sobrepeso e / ou Obesidade em crianças e adolescentes.....	38
Tabela 6. 77 polimorfismos de susceptibilidade ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio GIANT.....	47
Tabela 7. Cronograma de atividades do estudo.....	50

Artigo

Tabela 1. Caracterização dos casos da amostra, segundo variáveis demográficas, apresentações de TDAH e comorbidades.....	82
Tabela 2. Resultados para análises de associação dos marcadores genéticos associados ao IMC á susceptibilidade genética do TDAH.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADIPOQ – Receptor de Adiponectina

ADRB2; *ADRB2* – Receptor Adrenérgico $\beta 2$; $\beta 3$

AGRP– Proteína relacionada à agouti

APA – Associação Americana de Psiquiatria

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CADM2 – Molécula de Adesão Celular 2

CART – Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina

DAT1 – Transportador de Dopamina 1

D β H – Enzima dopamina-beta-hidroxilase

DRD4; *DRD5* – Receptores de Dopamina do tipo D4 e D5

DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais

DUSP6 – Fosfatase de Especificidade Dupla

α -*MSH* – Hormônio estimulante de α -melanócito

FOXP2 – Fator de Transcrição Forquilha

FTO – “Fat Mass and Obesity Gene”

GIANT – Consórcio de Investigação Genética de Traços Antropométricos

GIPR – Receptor polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose

GNPDA2 – Glucosamina-6-fosfato desaminase 2

GPRC5B – Receptor acoplado à proteína G

GWAS – Estudos de Associação do Genoma Inteiro

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HTR1B – Receptor de Serotonina 1B

HTR2C – Receptor de Serotonina 2C

5HTT – Transportador de Serotonina

HWE – Equilíbrio de Hardy-Weinberg

IC – Intervalo de confiança

IMC – Índice de massa corporal

LEP – Leptina

LEPR – Receptor da Leptina

LINC00461 – RNA de codificação intergênico não proteico longo 461

LRRNC6 / LINGO2 – Proteína neuronal de repetição rica em leucina 6C

MAF – Frequência do menor alelo

MAP2K5 – proteína quinase 5 ativada por mitogênio)

MC3R; MC4R – Receptores da melanocortina 3, 4

MTCH2 – Portador Mitocondrial 2

NR3C1 – Receptor de Glicocorticoides

NPY – Neuropeptídeo Y

NUDT3 – Nudix, motivo 3 do tipo X da porção ligada ao difosfato de nucleosídeo

OR – *Odds Ratio*

OMS – Organização Mundial da Saúde

POMC – Proopiomelanocortina

SNAP25 – Proteína associada a sinaptossoma 25

SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

UCP1; UCP2; UCP3 – Proteína Desacoplante 1, 2 e 3

SUMÁRIO

Projeto de Pesquisa	14
1. Introdução.....	16
2. Revisão de Literatura.....	18
2.1 Aspectos relacionados à revisão não sistemática da literatura	18
2.1.1 Definição e Aspectos Epidemiológicos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).....	18
2.1.1.1 Diagnóstico do TDAH	19
2.1.1.2 Aspectos neurobiológicos relacionados ao TDAH	21
2.1.1.3 Aspectos genéticos relacionados ao TDAH.....	22
2.1.2 Definição e Aspectos Epidemiológicos da Obesidade	23
2.1.2.1 Diagnóstico de Obesidade.....	24
2.1.2.2 Aspectos neurobiológicos relacionados à Obesidade	25
2.1.2.3 Aspectos genéticos relacionados à Obesidade	26
2.1.3 Mecanismos Biológicos comuns entre o TDAH e a obesidade.....	29
2.2 Aspectos relacionados à revisão sistemática da literatura	32
2.2.1 Estudos de Associação.....	33
3 Justificativa	42
4 Objetivos.....	43
4.1 Objetivo geral	43
4.2 Objetivos específicos	43
5 Hipóteses.....	44
6 Metodologia	45
6.1 Delineamento	45
6.2 Descrição da amostra	45
6.3 Genotipagem.....	46
6.4 Polimorfismos genéticos	46
6.5 Análise Estatística.....	49
7. Cronograma.....	50
8. Aspectos Eticos	51
9. Referências Bibliográficas	52

Artigo	59
Introdução	63
Materiais e Métodos	64
<i>Amostra e Procedimentos Diagnósticos</i>	64
<i>Genotipagem</i>	65
<i>Seleção dos Polimorfismos</i>	66
<i>Análise Estatística</i>	66
Resultados	67
Discussão.....	68
Referências	76

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO



Projeto de pesquisa

**Investigação do papel da susceptibilidade genética à Obesidade
no Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH)**

Orientadora: Prof^a. Dr^a Luciana Tovo Rodrigues
Coorientadora: MSc Thais Martins da Silva

Pelotas, 2019

Resumo

O transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) é um transtorno psiquiátrico, do neurodesenvolvimento, considerado um dos principais, e mais frequentes dos transtornos cognitivo-comportamentais tratados em crianças. O TDAH é uma condição de extrema complexidade que envolve a interação de fatores ambientais e genéticos. O transtorno apresenta alta amplificação da probabilidade de múltiplas comorbidades, destacando-se a obesidade. Dado a diversidade pode-se considerar que, assim como o TDAH, a obesidade é distúrbio amplamente heterogêneo que envolve um alto contribuinte genético. Na literatura, é comumente visto que indivíduos com TDAH que apresentam IMC significativamente maior e uma prevalência maior de obesidade em comparação com indivíduos sem TDAH. Posto que, observa-se, de modo semelhante em adultos, um aumento expressivo e progressivo na prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes em todas as faixas etárias. Os estudos sobre a obesidade infantil, tem dado privilégio para dados de complicações clínicas. No entanto, sabe-se que a obesidade infantil é acompanhada por e que, em conjunto, o TDAH poderia ser um fator predisponente para, possivelmente, contribuir no desenvolvimento da obesidade. Taxas similares de comorbidades ao longo da vida mostram que muitas destas se iniciam na infância, gerando graves consequências para a saúde dos portadores de TDAH. Assim, o presente projeto objetiva avaliar o papel dos marcadores genéticos associados ao IMC na susceptibilidade genética do TDAH, utilizando uma amostra clínica de crianças diagnosticadas com TDAH, e seus pais. Será um estudo observacional analítico, com o emprego de um estudo de associação genética baseada em famílias. A amostra é composta por 259 crianças diagnosticadas com TDAH, recrutadas no Programa Ambulatorial de Déficit de Atenção / Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para a genotipagem, as amostras de sangue foram coletadas das crianças e de seus pais. O DNA foi extraído de linfócitos por procedimentos padrão, e quantificado por espectrofotometria utilizando NanoDrop 1000. Conjuntamente, foi utilizado o chip *Infinium PsychArray-24 BeadChip* - um microarranjo desenvolvido para estudos focados em predisposição e risco psiquiátrico - para obter o genótipo das crianças e seus pais, resultando em 593.260 marcadores genéticos. Serão incluídos neste trabalho os polimorfismos de susceptibilidade ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio de Investigação Genética de Traços Antropométricos (*GIANT – Genetic Investigation of Anthropometric Traits*). A frequência alélica será estimada por contagem direta entre os casos com TDAH. E o desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg será estimado por teste de qui-quadrado no mesmo grupo. Por fim, as análises serão conduzidas no programa PLINK 2.0 construído especificamente para análises de associação genética.

Palavras-chave: TDAH. Obesidade. Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade. IMC. Sobrepeso. Crianças.

1. Introdução

O transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurobiológico, com maior número de diagnósticos e alta prevalência entre as crianças (APA, 2013). Além disso, é considerado o mais frequente dos transtornos emocionais, cognitivos e comportamentais tratados em jovens (GOLDMAN et al., 1998). O TDAH é uma condição complexa influenciada pela interação de fatores ambientais e genéticos (ROHDE & HALPERN, 2004). Décadas de investigação revelam um forte componente genético, mostrando que os genes desempenham um papel vital na etiologia do transtorno, sendo considerado o mais hereditário entre os transtornos psiquiátricos, com uma herdabilidade média aproximada de 76% (FARAONE et al., 2005).

O TDAH ocorre em cerca de 5% a 8% da população infantil e de 4% a 5% em adultos de todo o mundo (BARKLEY & BENTON, 2016). Assim como pode ser encontrado em diversos países, grupos étnicos, classes sociais e culturas. Ainda que, os sintomas do TDAH se iniciem na infância, até 60% dos portadores convivem com o transtorno em todas as fases de sua vida (MCGOUCH & BARKLEY, 2004). Junto a isso, é importante salientar, que grande parte dos indivíduos com TDAH podem apresentar susceptibilidade a concomitância de outras comorbidades. Como por exemplo as psiquiátricas, possuindo 77% de chance possuir outro distúrbio psíquico (MURPHY & BARKLEY, 1996).

Além disso, há estudos que sugerem hipóteses dos fatores que poderiam ser preditores da persistência dos sintomas do transtorno. Como por exemplo, citam-se: a intensidade (gravidade) da manifestação dos sintomas do TDAH durante a infância, a comorbidade com outros diagnósticos durante infância e adolescência, o histórico de TDAH na família e as comorbidades psiquiátricas (BIEDERMAN et al., 1996).

Ao longo dos anos, é possível verificar, em diversos estudos, inúmeras associações com casos de portadores do transtorno relacionadas ao aumento da prevalência de múltiplas comorbidades, sendo visto tanto em adultos como em crianças (BIEDERMAN et al., 2004). Dessa forma, percebe-se que quando não há o tratamento das comorbidades, agravam-se os sintomas do TDAH no indivíduo portador. Taxas similares de comorbidades ao longo da vida mostram

que muitas destas se iniciam na infância, causando graves consequências para a saúde dos portadores de TDAH (BIEDERMAN et al., 2004).

Uma das comorbidades não psiquiátricas, constantemente coexistente com o TDAH, é a obesidade. Cortese e Vicenzi (2012) posteriormente encontrado evidências de associação entre TDAH e obesidade. Pois, diversas amostras clínicas indicam que os indivíduos com TDAH têm um IMC mais alto do que a média, bem como uma prevalência maior de obesidade/sobrepeso, em comparação com as pessoas sem TDAH. Semelhante à obesidade em adultos, é visto um aumento excessivo e progressivo na prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes de todas as faixas etárias.

Posteriormente, em uma pesquisa feita por Erhart e colaboradores (2012) envolvendo 2.863 crianças e adolescentes alemães de 11 a 17 anos, verificaram que a prevalência de TDAH foi significativamente maior entre os indivíduos com sobrepeso/obesidade (7%) em relação aos de peso normal. Além disso, a análise mostrou que as crianças com sobrepeso/obesidade tiveram o dobro de chance de ter diagnóstico de TDAH (OR = 2,0), assim como as crianças com TDAH apresentaram um risco elevado (OR = 1,9) de apresentar sobrepeso/obesidade em relação às crianças com peso normal.

Em estudos sobre obesidade infantil, a literatura tem privilegiado as complicações clínicas. Contudo, sabe-se que a obesidade infantil é acompanhada por distúrbios psicológicos e, que em conjunto, o transtorno poderia ser, talvez, um fator predisponente para o desenvolvimento da obesidade. Tendo em vista tal problemática, este projeto tem como objetivo avaliar a existência de uma possível associação entre essas duas condições de grande relevância no contexto atual: a Obesidade e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, em uma amostra clínica de crianças brasileiras e seus pais, através de um estudo de associação genética baseada em famílias.

2. Revisão de Literatura

Foram realizadas duas revisões de literatura. A primeira refere-se a uma revisão não sistemática, com foco em explicar o TDAH e a obesidade, mais precisamente os principais aspectos da definição e etiologia, do diagnóstico, da neurobiologia e da genética. A segunda, contempla uma revisão sistemática da literatura, com o intuito de evidenciar e esclarecer estudos genéticos de TDAH e o aumento do excesso de peso/sobrepeso e/ou obesidade em crianças e adolescentes.

2.1 Aspectos relacionados à revisão não sistemática da literatura

A busca para os artigos desta revisão foi realizada a partir dos termos de interesse para mostrar os pontos básicos mais importantes, tanto do TDAH como da Obesidade de uma maneira ampla, utilizando a base de dados indexada *Pubmed*.

2.1.1 Definição e Aspectos Epidemiológicos do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

O TDAH é um transtorno psiquiátrico, do neurodesenvolvimento, mais comum na infância (FARAONE & MICK, 2010), afetando 5% das crianças e adolescentes e 2,5% dos adultos em todo o mundo (FARAONE et al., 2015). As pesquisas sugerem que o aumento da taxa de diagnóstico e o tratamento estão crescendo no mundo. Mas, a constatação do decréscimo da prevalência de TDAH ao longo do tempo, é apenas um reflexo do aumento das taxas de diagnóstico verificadas nos últimos anos, cujos resultados foram feitos através de investimento em saúde, ocasionando em futuros diagnósticos e posteriores tratamentos. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, duas pesquisas telefônicas nacionais demonstraram que o percentual de crianças de 4 a 17 anos com o diagnóstico de TDAH aumentou 21,8% entre 2003 e 2007 (VISSER et al., 2010). A estimativa de prevalência de TDAH em cada tipo de população é substancialmente oscilável, em razão de não ser possível que todos os pesquisadores do mundo tenham acesso a apenas um padrão metodológico. Em razão disso, Polanczyk e colaboradores (2014) fizeram análises de meta-regressão para encontrar, mais precisamente, os possíveis vieses que

comprometam a variabilidade nos estudos de prevalência mundial de TDAH. Constatou-se que os critérios diagnósticos, a fonte de informação para relatar os sintomas e a exigência de comprometimento para o diagnóstico consistiram nos procedimentos metodológicos mais significativamente associados à variabilidade das estimativas de prevalência de TDAH nas sociedades. Ou seja, quando os procedimentos de diagnóstico são padronizados, não há evidências que comprovem de que a prevalência de TDAH tenha aumentado nas amostras estudadas.

O transtorno recebeu vários nomes durante a sua existência, tais como: lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, transtorno hipercinético, transtorno de atenção e TDAH (RHODE & HALPERN, 2004). Este é fundamentado por uma tríade de sintomas persistentes, incluindo desatenção, hiperatividade e impulsividade. Embora os sintomas do transtorno tenham se mantido constantes nos portadores ao decorrer da história, a denominação e os critérios de diagnóstico do TDAH sofreram numerosas mudanças ao longo dos anos. Após sofrer cinco grandes revisões até a atual, o *Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais V – DSM V* - (APA, 2013) continua sendo o principal sistema de classificação para transtornos mentais, bem como para o TDAH.

2.1.1.1 Diagnóstico do TDAH

O diagnóstico concentra-se no quadro clínico comportamental por não existir um marcador biológico definido para todos os casos de TDAH. Partindo dessa classificação, são reconhecidos três tipos clínicos do transtorno, conforme a presença de um mínimo de cinco sintomas em uma ou ambas as áreas: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo, e combinado. Como também, é necessário que os sintomas tenham idade de início até os doze anos de idade.

Atualmente é utilizado o *Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais V* (DSM-V) proposto pela Associação Americana de Psiquiatria, em que os pacientes com TDAH podem ser classificados conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (DSM-V)

A	1. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de <i>desatenção</i> (duração mínima de 6 meses): a) Frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras; 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; 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; h) É facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa; i) Com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias. 2. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de <i>hiperatividade</i> (duração mínima de 6 meses): a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira; b) Frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; c) Frequentemente corre ou escala em demasia em situações nas quais isto é inapropriado; d) Com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer; e) Está frequentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"; f) Frequentemente fala em demasia. <i>Impulsividade</i> (duração mínima de 6 meses) g) Frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas; h) Com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez; i) Frequentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros.
B	Alguns sintomas de hiperatividade – impulsividade ou desatenção que causam prejuízo devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.
C	Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (escola, trabalho e em casa, por exemplo).
D	Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo 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 melhor explicados por outro transtorno mental.

Fonte: Association APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub; 2013.

2.1.1.2 Aspectos neurobiológicos relacionados ao TDAH

Os mecanismos neurobiológicos que participam do TDAH não são específicos a um único neurotransmissor, assim, os sintomas podem ocorrer por disfunções em variados sistemas de neurotransmissão. Devido à hereditariedade do transtorno, os processos são extremamente complexos, e a variação clínica dos portadores espelha a intensidade dos processos neuroquímicos inibitórios e excitatórios que ocorrem para a etiologia dos sintomas (ARNSTEN & LI, 2005).

Várias teorias já foram elucidadas para tentar explicar possíveis causas da fisiopatologia do transtorno, entretanto algumas se destacam, como a disfunção da neurotransmissão dopaminérgica na área frontal (pré-frontal, frontal motora, giro cíngulo); Regiões subcorticais (estriado, tálamo médiodorsal) e a região límbica cerebral (Núcleo acubens, amígdala e hipocampo (Rubia et al., 2001).

Especificamente, as insuficiências nos sistemas do córtex pré-frontal e amígdala, resultam em sintomas de esquecimento, distratibilidade, impulsividade e desorganização (ARNSTEN & LI, 2005). O transtorno afeta, principalmente, os dois sistemas atencionais. O anterior, que é predominantemente dopaminérgico, envolve áreas corticais frontais e suas conexões mesocorticais, atuando na mediação das funções cognitivas como fluência verbal, vigilância durante funções executivas, manutenção e concentração da atenção e priorização de comportamento, com bases em indícios sociais. O sistema atencional posterior é noradrenérgico e se relaciona com a atenção seletiva, incluindo a região parietal (COELHO et al., 2010).

As vias dopaminérgicas mesocortical e nigroestriatal estariam implicadas no TDAH, e a hipofunção nas áreas corticais seria responsável pelos déficits cognitivos e das funções executivas (conjunto de funções responsáveis pelo início e desenvolvimento de uma atividade com objetivo final determinado). Por outro lado, a hiperfunção dopaminérgica no núcleo estriado resultaria nos sintomas de hiperatividade e impulsividade (MADUREIRA et al., 2007).

2.1.1.3 Aspectos genéticos relacionados ao TDAH O TDAH é um transtorno clínico heterogêneo de etiologia multifatorial, sendo resultado de interações entre fatores genéticos e ambientais. Além disso, o TDAH possui uma das mais altas taxas de herdabilidade entre os transtornos psiquiátricos, atingindo uma média de 76% (FARAONE et al., 2005), impulsionando, assim, a busca por genes relacionados ao transtorno. Os primeiros achados positivos foram para estudos com genes candidatos na via monoaminérgica, por exemplo, o gene *DAT1* (Transportador de Dopamina 1), *DRD4* e *DRD5* (Receptores de Dopamina do tipo D4 e D5), *5HTT* (Transportador de Serotonina), *HTR1B* (Receptor de Serotonina 1B) e *SNAP25* (Proteína associada a sinaptossoma 25) (GIZER; FICKS; WALDMAN, 2009).

Posteriormente, outros sistemas de neurotransmissão monoaminérgicos foram também implicados no TDAH, como o noradrenérgico e o serotoninérgico (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002). Ainda que os estudos sobre as teorias dopaminérgicas tenham prevalecido no início das pesquisas, a contribuição de mecanismos noradrenérgicos também demonstram sua relevância na fisiopatologia do TDAH. Os circuitos fronto-subcorticais, possivelmente, estão envolvidos no transtorno, pois são tão ricos em dopamina quanto em noradrenalina (FARAONE; MICK, 2010).

No entanto, ainda são poucos estudos na literatura que analisam a via noradrenérgica na etiologia do TDAH, e estes se concentraram, principalmente, no gene que codifica a enzima dopamina-beta-hidroxilase (*DβH*), mais especificamente, como objeto de investigação um sítio de restrição *TaqI* localizado no íntron 5 do gene (WU; MUHLEMAN; COMINGS, 1997).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm sido conduzidos na investigação de variantes associada a determinadas doenças. Essas análises encontraram que um terço da hereditariedade do TDAH decorre dos efeitos poligênicos de múltiplas variantes comuns, cada uma com efeitos muito pequenos (FARAONE & LARSSON, 2019). Visto que grupos de pesquisa individuais dificilmente alcançariam tal escala de tamanho amostral, é comum que diferentes centros de pesquisa, muitas vezes espalhados pelo mundo, unam-se em consórcios. Um exemplo disto, é o resultado do estudo realizado

pelo GWAS mais recente e com maior número amostral (na metanálise do GWAS com 12 estudos) que se conhece na literatura (N= 20.183 casos e N= 35.191 controles) para TDAH.

Doze loci alcançaram significância no genoma. Entre estes, no loco do cromossomo 7, o *FOXP2* (Fator de Transcrição Forquilha) é um dos grandes achados. Tendo em vista que estudos com camundongos knockout mostraram que o gene *FOXP2* estava associado nas regulações da dopamina, cujas regiões cerebrais, estão diretamente associadas ao TDAH (DEMONTIS et al., 2019). Além disso, ele tem função de codificar um fator de transcrição que é conhecido por desempenhar papel importante na sinapse de mecanismos de formação e neurais que mediam o desenvolvimento da fala e aprendizagem.

Já no locus do cromossomo 12, o *DUSP6* (Fosfatase de Especificidade Dupla) codifica uma fosfatase específica, que pode alterar a regulação da homeostase dos neurotransmissores por afetar os níveis de dopamina nas sinapses. Nesse sentido, outro gene relevante foi o *LINC00461* (RNA de codificação intergênico não proteico longo 461). Ele é expresso no cérebro e inclui variantes associadas ao sucesso educacional. Além disso, este estudo também concluiu que variantes genéticas comuns (MAF > 0,01) correspondiam a 22% da herdabilidade do transtorno, assim como foi demonstrado a substancial sobreposição genética entre o TDAH e outros distúrbios cerebrais e comportamentais/cognitivos (DEMONTIS et al., 2019).

2.1.2 Definição e Aspectos Epidemiológicos da Obesidade

A obesidade é caracterizada por um distúrbio neuroendócrino que envolve diversas interações entre componentes genéticos e influências ambientais, levando ao excesso de armazenamento de energia na forma de gordura corporal de magnitude suficiente para produzir consequências adversas à saúde, podendo ter início em qualquer fase da vida (HERRERA & LINDGREN, 2010).

Nas últimas três décadas, a prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas. Uma pesquisa estudou as mudanças referentes à obesidade em todo o mundo entre 1975 e 2016.

As taxas de obesidade em crianças e adolescentes em todo o mundo aumentaram de menos de 1% em 1975 para quase 6% em meninas e quase 8%

em meninos em 2016. Combinado, o número de obesos com idade entre cinco e 19 anos cresceu mais de dez vezes, de 11 milhões em 1975 para 124 milhões em 2016 (ABARCA-GÓMEZ et al, 2017). E, no Brasil de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2017 realizada pelo Ministério da Saúde, o levantamento apresentou que quase 1 em cada 5 são obesos e que mais da metade da população das capitais brasileiras está com excesso de peso. Em dez anos, houve o crescimento de 110% no número de pessoas de 18 a 24 anos que sofrem com obesidade, quase o dobro do aumento em todas as faixas etárias (60%). Quando falamos em excesso de peso, o crescimento foi de 56%. Assim como a obesidade, o excesso de peso também cresceu entre as faixas etárias da população brasileira. O dado geral mostra que 54% da população brasileira sofre com excesso de peso (BRASIL, 2017).

2.1.2.1 Diagnóstico de Obesidade

O índice de massa corporal (IMC) estipulado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é uma medida indireta, correlacionada com a quantidade de gordura corporal na maior parte dos indivíduos (WHO, 1998). O cálculo do IMC é uma medida muito útil, rápida, barata e válida para a maior parte da população, sendo, por essa razão, utilizada corriqueiramente em estudos epidemiológicos. O diagnóstico da obesidade é realizado a partir deste parâmetro, que é calculado pelo peso em kg dividido pela altura em metros quadrados. A OMS caracteriza adultos como obesos, quando o IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m². Na tabela 2 é possível verificar as classificações dos valores de referencia para adultos.

Tabela 2. Classificação do peso a partir do IMC, segundo a OMS.

IMC	Classificação
Abaixo de 17	Muito abaixo do peso
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,6 e 24,9	Eutrofia
Entre 25,0 e 29,9	Sobrepeso
Entre 30,0 e 34,9	Obesidade Grau I
Entre 35,0 e 39,9	Obesidade Grau II
Acima de 40	Obesidade Grau III

Já para as crianças e adolescentes, existem duas formas de classificar, de acordo com idade e sexo biológico.

Tabela 3. Percentis correspondentes para as categorias de peso IMC / Idade, para crianças de 0 a 5 anos incompletos, segundo a OMS.

IMC/ Idade	Categoria de Peso
< Percentil 3	Magreza
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	Eutrofia
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	Sobrepeso
≥ Percentil 97	Obesidade

2.1.2.2 Aspectos neurobiológicos relacionados à Obesidade

O balanço energético ou ingestão alimentar e o gasto energético são regulados pela região hipotalâmica do cérebro, que compreende uma integração de diversos sinais periféricos e a sua coordenação central no cérebro. O hipotálamo funciona como um regulador central nesse sistema. Ele recebe as informações a respeito do balanço energético através de sinais neuronais e hormonais que partem de diferentes regiões (núcleos) dentro do próprio hipotálamo, mais especificamente núcleos ventro-medial, paraventricular e arqueado e da área hipotalâmica lateral (XU et al., 2003).

O núcleo arqueado tem um papel fundamental nesse sistema, pois ele contém dois grupos de neurônios: um grupo produz proteína relacionada à agouti (AGRP) e neuropeptídeo Y (NPY) e outro grupo produz proopiomelancortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART). Da mesma forma, os sinais endócrinos periféricos podem participar da regulação desse sistema a longo prazo e a curto prazo (XU et al., 2003).

Em síntese, para ocorrer o desfecho obeso é necessário que o indivíduo faça uma ingestão exorbitante de alimentos constantemente, ou seja, ter um balanço energético positivo, em que o organismo armazena mais calorias em forma de tecido adiposo do que gasta. Todavia, há diversos fatores que podem influenciar e/ou impulsionar esse processo.

O controle da necessidade da ingestão alimentar é diretamente afetado por determinados neurotransmissores, que propagam sinal de várias moléculas (leptina, insulina, grelina) de modo a controlar o apetite e a saciedade. Os neurônios POMC, situados no núcleo arqueado, são ativados pela leptina e pela insulina e produzem o hormônio estimulante de α -melanócito (α -MSH). Este, por

sua vez, ativa o receptor melanocortina 4 (*MC4R*), situado no núcleo paraventricular, resultando em um sinal de saciedade. Um grupo diferente de neurônios, que expressa *NPY* e *AGRP*, produz moléculas que atuam como potentes inibidores da via de sinalização *MC4R*. Várias mutações em genes envolvidos na via *LEP / MC4R* são responsáveis por obesidade grave e precoce. Outros sinais que regulam a saciedade e a homeostasia energética são então propagados pela via *POMC*, pelo *CART* e *MC4R*. Enquanto os neurônios *POMC / CART* sintetizam um peptídeo anorexígeno, α -*MSH* expressam o *NPY* e a *AGRP* que atuam como um potente inibidor dos receptores melanocortina 3 (*MC3R*) e do *MC4R* (RODRIGUES et al., 2003).

A insulina faz parte da regulação endócrina a longo prazo, exerce um papel fundamental no sistema nervoso central, sinaliza a disponibilidade de gordura corporal armazenada no organismo, estabelece conexões com o núcleo arqueado, podendo ser ativada pela estimulação de neurônios *POMC/CART* e inibida pelos de neurônios *NPY/AGRP* (AIR et al., 2002).

A leptina também é um hormônio de suma importância para a regulação endócrina a longo prazo, pois é produzida nos adipócitos e circula em proporção ao conteúdo de gordura corporal, atravessa a barreira sangue-encéfalo e interage com os receptores presentes nos neurônios que influenciam no balanço energético (SHWARTZ et al., 1996).

Em suma, é visto que a ingestão alimentar é claramente controlada por uma via neuronal de extrema complexidade. Esses mecanismos estão diretamente associados ao desenvolvimento da obesidade poligênica, pois estão na raiz da etiologia de uma das possibilidades que desencadearia a falta de saciedade e o controle inibitório, fazendo com que o indivíduo tenha dificuldade em ter controle de seus atos, fazendo-o comer exacerbadamente (DAMIANI & DAMIANI, 2011).

2.1.2.3 Aspectos genéticos relacionados à Obesidade

Pode-se classificar a obesidade em três tipos segundo sua etiologia: a Obesidade Monogênica, que ocorre por mutações em genes que codificam proteínas com prováveis funções na regulação de apetite, no balanço energético e nos mecanismos de regulação do peso corporal (KOUTSA et al., 2009). Mutações nos genes *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *MC4R*, afetam a regulação do apetite

resultando em um grave fenótipo obeso, devido à hiperfagia, dessa maneira, evidenciando o quão relevante são esses genes para o metabolismo corporal (BARNESS et al., 2007).

O segundo, se refere à Obesidade Sindrômica. Há entre 20 e 30 doenças herdadas de forma Mendeliana, e outras síndromes e alterações cromossômicas registradas na literatura, mas ainda os mecanismos não são totalmente conhecidos. As hipóteses são de que envolve defeitos estruturais e/ou funcionais do hipotálamo, alterando a liberação da insulina e resultando em um comportamento alimentar desenfreado, consequentemente, gerando indivíduos clinicamente obesos (ANGELI, 2008; BARNESS et al., 2007).

A expressão fenotípica é homogênea em todos os subgrupos de obesidade, ou seja, por mais que todos os casos de obesidade resultem em um desfecho obeso, a principal diferença entre os indivíduos se dá pela herança genética e pelos mecanismos moleculares de cada caso.

E terceira, a obesidade poligênica ou multifatorial, envolve a combinação de diferentes genes e interação com o ambiente (BOUTIN & FOGUEL, 2001). Neste estudo, será utilizada a denominação obesidade, quando se pretende falar sobre a obesidade poligênica.

Para ocorrer o desfecho obeso, é necessário que existam complicações no metabolismo, afetando, consequentemente, o balanço energético. Este, é modulado por diversos genes, que se inter-relacionam de forma complexa, ao passo que interagem com fatores ambientais (escolhas alimentares, atividade física e exposição ao tabagismo, por exemplo), o que torna muito difícil a individualização destes genes (BOUTIN & FROGUEL, 2001). Pois, são considerados genes de susceptibilidade, agindo em conjunto para influenciar a expressão do fenótipo da obesidade, em ambientes permissivos. A hipótese mais estudada para a obesidade poligênica é a de que múltiplos alelos comuns interagem entre si e cada variante de cada gene tem um pequeno efeito no corpo do indivíduo (REICH & LANDER, 2001). A partir de estudos com gêmeos foi possível estimar o componente genético da massa adiposa. Dado que, gêmeos monozigóticos (MZ) são geneticamente idênticos, enquanto gêmeos dizigóticos não idênticos (DZ) compartilham apenas 50% de seu material genético. A massa adiposa entre os gêmeos MZ foi relatada entre 70 e 90%, enquanto nos gêmeos

DZ está entre 35 e 45%, demonstrando a associação significativa do fator genético associados a indivíduos de genoma idêntico.

Diversos estudos nos últimos 15 anos apontam uma associação positiva das variantes comuns, com grande número de genes candidatos a fenótipos de obesidade. Porém, os efeitos dessas variantes explicam apenas uma pequena parcela da variação no peso e IMC. Isso indica que a susceptibilidade à obesidade em humanos pode ser resultado dos efeitos aditivos das variantes genéticas comuns, associadas à herança da obesidade por se tratar de uma desordem poligênica variável (HINNEY; VOGEL; HEBEBRAND, 2010).

Os bancos de dados de DNA e de dados clínicos que agrupam os resultados desses estudos genéticos listam um número enorme de genes e regiões cromossômicas relacionados à obesidade. Um exemplo desse banco de dados é o *Obesity Gene Map Database*. Em sua última atualização publicada em 2006, foi analisado um total de 416 estudos, sendo encontradas associações positivas com 127 genes candidatos. Destes, 22 genes mostraram concordância em associações de fenótipos obesos em pelo menos cinco estudos. Entre estes estão, *PPARG* (Receptor ativado por peroxissomas), *ADRB3* (Receptor Adrenérgico $\beta 3$), *ADRB2* (Receptor Adrenérgico $\beta 2$), *UCP3* (Proteína Desacoplante 3), *ADIPOQ* (Receptor de Adiponectina), *LEP* (Leptina), *UCP1* (Proteína Desacoplante 1), *UCP2* (Proteína Desacoplante 2), *HTR2C* (Receptor de Serotonina 2), e *NR3C1* (Receptor de Glicocorticoides) (RANKINEN et al., 2006).

Aliado às investigações, existe um grande consórcio que busca identificar loci que estão associados ao desenvolvimento da obesidade. Um exemplo deles é o Consórcio de Investigação Genética de Traços Antropométricos (GIANT – *Genetic Investigation of ANthropometric Traits*), o qual incluiu informação de 322.154 indivíduos descendentes de europeus e 17.072 indivíduos de descendentes não europeus, a partir de estudos GWAS e Metabochip. O estudo descobriu no total 97 loci associados ao IMC e peso corporal, sendo 77 loci significativamente associados, os quais foram responsáveis por 2,7% da variância fenotípica do IMC nos indivíduos (LOCKE et al., 2015). Os genes foram classificados em uma ou mais categorias biológicas, contendo uma média de 25 categorias. A maior categoria compreendia genes envolvidos em processos neuronais, incluindo genes da obesidade monogênica envolvidos na função

hipotalâmica e homeostase energética e envolvidos na transmissão e desenvolvimento neuronal (LOCKE et al., 2015).

Ainda mais, em outra pesquisa, os lócus foram testados para obesidade em crianças e adolescentes, dos 32 lócus relatados na metanálise GIANT (LOCKE et al., 2015) de IMC adulto, em um conjunto de dados pediátrico da *Coorte infantil de IMC da Filadélfia*, consistindo de 1.097 casos de obesidade infantil (definidos como IMC $\geq$ 95 percentil), juntamente com 2.760 controles (definidos como IMC <percentil 50), com idade entre 2 e 18 anos encontraram associação com nove destes SNPs. Mas, principalmente, em três específicos relacionados à obesidade: *FTO* ("Fat Mass and Obesity gene"), *MC4R*, *BDNF* (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro). Nesse caso, tendo em vista estas duas investigações, é possível que muitas dessas variantes, que conferem a predisposição à obesidade poligênica em adultos, também possam estar associadas à obesidade infanto-juvenil (ZHAO et al., 2011).

2.1.3 Mecanismos Biológicos comuns entre o TDAH e a obesidade

Na literatura, é possível encontrar vários estudos associando portadores de TDAH a constantes problemas no ciclo circadiano. Artigos têm demonstrado que crianças privadas de sono são mais propensas a desenvolver obesidade (HART & JELALIAN, 2008), o que faz com que elas se tornem mais susceptíveis a todo o tipo de morbidade associada com o sobrepeso. Também podem apresentar altos níveis sanguíneos de cortisol (HATZINGER et al., 2008), que é uma substância diretamente relacionada ao estresse. Ainda, encontraram indícios de mais insegurança emocional (EL-SHEIKH et. al., 2007), fadiga e depressão nas crianças que apresentavam distúrbios no sono (OGINSKA & POKORSKI, 2006). Tendo em mente que o sono desempenha um papel fundamental em diversos processos cognitivos, se não estamos concentrados, a memorização das informações é prejudicada e, por conseguinte, o aprendizado também é comprometido (DEMENT, 1960).

A hipótese é fundamentada na correlação com a obesidade, sugere-se que a interrupção do sono em indivíduos obesos poderia resultar em sintomas de TDAH (CORTESE & VICENZI, 2012). O efeito da obesidade, em especial devido ao excesso de gordura na região do pescoço, provocaria apneia (interrupções da respiração durante o sono), assim afetando fases cruciais do sono que são responsáveis pela consolidação da memória e pelos processos

reparadores do organismo. Consequentemente, provocaria a manifestação de sonolência diurna excessiva, podendo ocasionar sintomas de TDAH, como desatenção, e / ou também aumentar a tendência a comportamentos sedentários, como dormir durante o dia. Ilustrando essa sugestão, Cortese e colaboradores (2008) avaliaram 70 crianças e adolescentes obesos de 10 a 16 anos, e identificaram que em sua amostra, a presença de sonolência excessiva diurna foi significativamente associada com sintomas de TDAH (Cortese et al., 2008).

Alguns autores defendem que a ingestão alimentar compulsiva pode ser uma estratégia para lidar com a emocionalidade negativa, na medida em que seria uma forma de focar a atenção em sensações imediatas e assim tirar a atenção do próprio sujeito dos sentimentos negativos que está experienciando. Sabe-se que o ato de comer está associado a sensações de bem-estar e prazer (TROOP, 1998). Esse fato se encontra de acordo com a Teoria da Restrição Alimentar, um modelo psicológico que explica os problemas alimentares após tentativas de dietas restritivas. A hipótese é que a restrição alimentar é frequentemente alternada com a compulsão alimentar, levando ao aumento de peso (STICE et al., 2005). É visto que o controle cognitivo da alimentação falha muitas vezes, quando há angústia ou cansaço, o que aumenta o risco de comer em excesso. Não só, como também as falhas repetitivas nas tentativas de restrição alimentar podem causar uma enorme angústia, o que, por sua vez, favorece ainda mais uma alimentação ligada às emoções. A teoria da vinculação (*Affect Regulation Theory*, ART) define estas observações como alimentação emocional. Segundo este modelo, comer sem ter fome é considerado um esforço para regular as emoções negativas, porque a comida proporciona conforto a nível psicológico e reduz a estimulação a nível biológico, assim tira a atenção do próprio sujeito aos sentimentos negativos (MATCH et al., 2005; MATCH; SIMONS, 2000).

A deficiência no controle inibitório, típica de pacientes portadores de TDAH, poderia levar à falta de planejamento, dificuldade de monitorizar o próprio comportamento e de manter um plano alimentar, promovendo um consumo alimentar exacerbado, mesmo que o indivíduo não esteja com fome. Há hipóteses de que os indivíduos com TDAH tenham uma maior dificuldade em lidar com determinadas emoções e estão frequentemente expostos a situações

de frustrações. Logo, comer em excesso seria um mecanismo de fuga momentâneo para lidar com a perturbação mental (PAGOTO et al., 2009; DAVIS et al., 2006). Assim, torna-se possível que os sintomas de TDAH causem dificuldades em aderir a um padrão alimentar regular e, assim, favoreçam comportamentos alimentares anormais.

Nessa perspectiva, pesquisas avaliaram conjuntamente as prevalências de TDAH e obesidade através de amostras amplas com estudos populacionais e apresentaram resultados fortemente significativos. Atualmente, na metanálise conduzida por Cortese e colaboradores (2016) no qual agrupou 42 estudos, incluindo um total de 48.161 indivíduos com TDAH e 679.997 sujeitos de comparação. Encontrou que o transtorno foi significativamente relacionado ao excesso de peso, além do mais, foi encontrado associações significativas entre obesidade e o TDAH. As estimativas mostraram que a prevalência combinada de obesidade foi aumentada em cerca de 70% em adultos e 40% em crianças com TDAH comparado com aqueles sem o transtorno. A figura abaixo (Figura 1) mostra uma imagem com os mecanismos biológicos comuns entre o TDAH e a obesidade

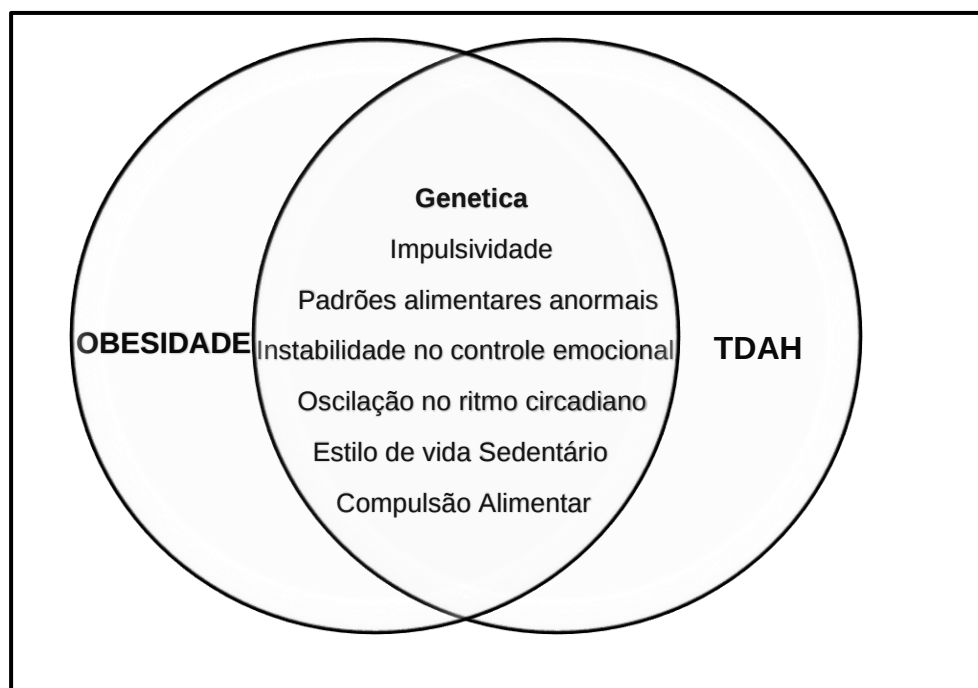


Figura 1 – A figura acima representa um Diagrama de Venn para ilustrar os fatores compartilhados entre o TDAH e a obesidade, baseados nos artigos encontrados na revisão de literatura não sistemática.

2.2 Aspectos relacionados à revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi realizada com o propósito de identificar variantes genéticas que inter-relacionam obesidade e TDAH. Foi utilizada a base de dados indexada *Pubmed*. A busca foi conduzida a partir dos termos de interesse do projeto, não havendo restrição por desenho de estudo, data de publicação ou idioma e com a seguinte combinação de palavras-chave: *(attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR ADHD OR Hyperactivity OR attention-Deficit/hyperactivity disorder) AND (overweight OR obesity OR body composition OR BMI OR body mass index OR Anthropometry OR Body weights and measures) AND children OR childhood*).

Ao total, 982 artigos foram considerados. Em seguida, após a leitura de todos os títulos, 29 artigos foram selecionados para a seleção por resumo. Após a leitura do resumo, 19 artigos foram pré-selecionados para a leitura na íntegra. Por fim, 7 artigos incluíram os requisitos necessários para o objetivo do projeto.

Tabela 4. Estratégia de busca na base de dados PubMed para associação entre TDAH e obesidade.

Termos	Número de artigos			
	Localizados	Selecionados para leitura dos resumos	Selecionados para leitura na íntegra	Selecionados para revisão sistemática
1. Attention Deficit Disorders with Hyperactivity OR ADHD OR Hyperactivity OR attention-Deficit/hyperactivity disorder	53952	-	-	-
2. (1) AND (Overweight OR Obesity OR body composition OR BMI OR Body mass index OR Anthropometry OR Body weights and measures)	2096	-	-	-
3. (1) AND (2) (Children) OR childhood	987	29	19	7

2.2.1 Estudos de Associação

Ultimamente, a identificação dos genes suscetíveis passou a ser feita através de GWAS, que mostram localizações genômicas mais acuradas para genes ligados à obesidade e / ou TDAH e levam à confirmação, ou não, da implicação de variantes sugeridas pela primeira geração de abordagem. Os escaneamentos de associação genômica ampla baseados em famílias examinam se marcadores genéticos, localizados em diferentes loci do genoma, se inter-relacionam com uma doença ou um traço entre gerações.

Os GWAS necessitam de um grande número de indivíduos, de forma a obter resultados estatisticamente significativos, visto que grupos de pesquisa individuais dificilmente alcançariam uma escala considerável de tamanho amostral. É comum que diferentes centros, muitas vezes espalhados pelo mundo, unam-se em consórcios na tentativa de contornar tal dificuldade.

Dessa forma, é possível analisar o genoma inteiro em busca de associações em diversos traços, e assim emergiram variadas hipóteses. Entre elas, a de que os alelos de risco para obesidade poderiam se sobrepor àqueles relevantes para o TDAH. Assim, uma pesquisa publicada por Albayrak e cols (2013) avaliou se alelos de risco para um aumento do IMC estão associados com TDAH. Selecionaram 32 SNPs associados ao risco de obesidade, e foi proposto de um estudo de associação GWAS com base em 495 casos com TDAH e 1.300 controles, de 6 a 18 anos, e cinco alelos foram associados ao maior IMC. Os genes *NUDT3* (Nudix; motivo 3 do tipo X da porção ligada ao difosfato de nucleosídeo) *GPRC5B* (receptor acoplado à proteína G), *GNPDA2* (glucosamina-6-fosfato desaminase 2), *MAP2K5* (proteína quinase 5 ativada por mitogênio) e *CADM2* (molécula de adesão celular 2) (Albayrak et al., 2013).

As associações mais relevantes, foram para um aumento do risco de TDAH para o alelo de risco de obesidade G no SNP rs206936 ($P = 3,4 \times 10^{-4}$, $p = 0,01$; OR= 1,39). O SNP rs206936 está localizado no íntron 1 do gene *NUDT3* no cromossomo 6p21.31. Além disso, encontraram outro SNP significativamente associado ao risco de TDAH após a correção para múltiplos testes, o alelo C no SNP rs6497416 no gene *GPRC5B* ($P = 7,2 \times 10^{-4}$; $p = 0,02$). É nítido que existem direções consistentes do alelo de efeito de obesidade e potencial alelo de risco

de TDAH para desatenção. Logo, esse estudo reforça as evidências científicas sobre a sobreposição e predisposição poligênica entre TDAH e obesidade.

Ainda no campo das pesquisas envolvendo marcadores genéticos, diversos genes estão sendo analisados. Entre eles, Velders e cols (2012) avaliaram em seu estudo o efeito do alelo A no gene *FTO* (Fat Mass and Obesity Gene) sobre o comportamento alimentar, impulsividade e controle. Esse estudo foi incorporado no Generation R Study, uma coorte de base populacional da vida fetal em diante, 1.718 crianças pré-escolares de ascendência europeia foram genotipadas para o *FTO* em rs9939609. Observou-se que o alelo A em rs9939609 foi associado ao aumento da responsividade alimentar (OR = 1,21; $p = 0,03$). Além disso, crianças com o alelo A eram menos propensas a ter sintomas de TDAH (OR = 0,74; $p = 0,01$) e mostraram mais controle emocional (OR = 0,64; $p = 0,01$) em comparação com crianças sem o alelo A. Mas também, os achados mostram que o comportamento é específico para crianças com o alelo em comparação, com os não portadores. Essas crianças tendem a responder mais a alimentos altamente palatáveis, o que é conhecido por estimular as vias da dopamina.

É conhecido que as vias da dopamina estejam envolvidas na fisiopatologia do TDAH e, assim, o comportamento alimentar de crianças com o alelo A do *FTO* pode reduzir os sintomas do TDAH, agindo como uma recompensa natural. Logo, a relação entre o alelo A *FTO* em rs9939609 e menos sintomas de TDAH pode, de fato, provocar a ocorrência de hábitos alimentares sequenciais específicos como um comportamento de "automedicação" pela criança. Dessa maneira, a pesquisa traz mais indicativos de que o gene está fortemente associado com predisposição à obesidade e pode, consequentemente, estar relacionado ao elevado risco de TDAH.

Outro trabalho, conduzido por Choudhry e colaboradores (2013), avaliou 451 crianças (de 6 a 12 anos) recrutadas de uma clínica de transtornos disruptivos do comportamento com o objetivo de explorar a associação entre TDAH e *FTO*. Encontraram que um dos polimorfismos estudados do gene *FTO* (alelo A) foi transmitido dos pais para crianças portadoras. Assim, também, como citado, o estudo indica uma evidência relevante para envolvimento do gene *FTO* na modulação da predisposição do TDAH relacionado com a obesidade.

No mesmo sentido dos estudos de genes candidatos, a deficiência de *MC4R* foi proposta por Agranat-Meged *et al.* (2008) e tem sido relatada por interromper vias neuronais que regulam a fome e saciedade. A pesquisa avaliou uma família de 29 indivíduos com obesidade mórbida (percentil do IMC > 97%) devido a uma mutação gênica *MC4R* (C271R). Descobriram que a prevalência de TDAH era maior do que a esperada apenas nos grupos portadores de homozigose para a mutação, ou mutação heterozigótica, quando comparados ao restante da família. Dessa forma, o trabalho sugere que a mutação *MC4R* (C271R) que causa obesidade também está associada com maior risco de TDAH.

Foi feito por Hanć *et al.* (2016) um estudo com o intuito de avaliar a relação entre o excesso de peso e os polimorfismos de genes candidatos aos déficits de funções executivas em crianças com TDAH. Foram examinados 109 meninos portadores de TDAH com idade entre 7 e 17 anos. O estudo indicou variantes de 14 polimorfismos em oito genes candidatos, em conjunto foram aplicados sete testes neuropsicológicos para avaliar as funções executivas.

No total, 13 dos 15 polimorfismos avaliados foram ligados com diferenças no nível de desempenho nos testes de capacidade cognitiva. Os polimorfismos de genes da via dopaminérgica, *DRD4* (Receptor D4 de Dopamina) rs1800443 bem como *DAT* (Transportador de Dopamina) rs463379, tiveram o efeito mais generalizado rs1800955, em habilidades cognitivas, como evidenciado pelas diferenças de alelos ou genótipos. A base do estudo foi fundamentada no fato de que, na atualidade, os déficits das funções executivas não conseguem explicar a relação entre os polimorfismos e excesso de peso das crianças portadoras de TDAH.

Tendo em vista que avaliam, principalmente as funções executivas apenas limitadas a um pequeno grau e trabalhadas em condições sem quaisquer ligações as emoções. Quando não se analisa de outras maneiras, perdem-se fatores que podem estar associados com o aumento da ingestão de alimentos. Funções executivas estão associados a tarefas que despertam emoções, motivação e tensão em que há uma escolha entre gratificação instantânea. No entanto, nenhum dos testes foram empregados utilizando quaisquer procedimentos que, de maneira significativa, ativasse os processos motivacionais e emocionais nos pacientes.

Os resultados mostraram que o excesso de peso em meninos com TDAH dessa amostra está associado com polimorfismos em três genes candidatos: *DRD4* (Receptor de Dopamina D4), *SNAP25* (Proteína pré-sináptica) e *5HTR2A* (Receptor de Serotonina), mas não através de déficits condicionados nas funções cognitivas. Entretanto, essas hipóteses necessitam de confirmação em próximos estudos. Por exemplo, no estudo não foi possível controlar todas as outras possíveis causas de excesso de peso, tais como a quantidade e valor calórico da ingestão de alimentos ou a limitação de atividade física. Outra limitação, refere-se ao fato de não ter sido possível controlar se certos mecanismos biológicos hormonais, que poderiam estar na origem do excesso de peso no grupo de estudo. Em síntese, por mais que o peso fora relacionado primordialmente a polimorfismos em genes candidatos, é necessário salientar que os fatores fisiológicos que não puderam ser controlados podem afetar consideravelmente os resultados encontrados.

Outro potencial mecanismo biológico comum envolve alterações no gene *BDNF* (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), um membro proteico da família dos fatores de crescimento. Dá suporte à sobrevivência dos neurônios existentes e estimula o crescimento e a diferenciação de novos neurônios e sinapses. Mediante essa questão, o estudo de Shinawi et al. (2011) encontrou evidências que apontam para uma possível disfunção do BDNF subjacente tanto ao TDAH quanto à obesidade. As deleções abrangem os genes *BDNF* e *LIN7C* (Lin-7 Homólogo C, Componente do Complexo de Polaridade Celular das Migalhas) que estão implicados na regulação do desenvolvimento e diferenciação de neurônios e transmissão sináptica.

Os resultados mostraram que todos os pacientes com essa deleção exibiram graus variáveis de atraso no desenvolvimento, problemas comportamentais e obesidade. Além disso, encontraram que o TDAH e a obesidade estão altamente associados à deleção envolvendo 11p14.1 (região onde se encontra o gene *BDNF*) em sua amostra. Assim, fornece um suporte adicional para um papel significativo do BDNF na obesidade e nas disfunções neurocomportamentais.

Atualmente, o estudo de Martins-Silva et al. (2019) realizou uma randomização mendeliana bidirecional em de duas grandes amostras, utilizando quatro bancos de dados de GWAS, para buscar se o TDAH (N=55,374) tem um

efeito causal no IMC em crianças ($N = 35,668$) e adultos ($N=322,154-500,000$), e vice-versa. Este é o primeiro estudo de randomização mendeliano visto na literatura, até o momento, a investigar a relação bidirecional entre o IMC e o TDAH. Encontraram evidências significativas de um efeito de alto IMC no risco de TDAH ($IC(95\%) = 0.198-0.449$; $p < 0.001$), além de que foi replicado para amostras independentes, assim como foi realizado métodos de análises robustos para sensibilidade (MARTINS-SILVA et al., 2019).

Tabela 5. Revisão sistemática da literatura sobre estudos genéticos de TDAH e aumento de IMC/sobrepeso e/ou Obesidade em crianças e adolescentes.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Instrumento/análise	Resultados	Limitações
Martins-Silva et al. (2019)	Transversal	Duas amostras usando dados resumidos de GWAS para investigar se o TDAH (N= 55.374) tem um efeito causal no índice de massa corporal (IMC) na infância (N= 35.668) e na idade adulta (N=322,154–500,000) e vice-versa.	Estimou-se o efeito de IMC no TDAH (e vice-versa), utilizando a variância ponderada inversa (IVW). E os dados sobre a associação entre os polimorfismos genéticos e os fenótipos de interesse foram extraídas a partir de conjuntos de dados disponíveis publicamente de resultados de associação resumo de quatro agrupamentos GWAS.	O método IVW indicou um efeito causal positivo do IMC no TDAH, e os resultados sugerem que um IMC mais alto aumenta o risco de desenvolver TDAH, mas não o contrário.	As evidências para efeito de IMC maior no risco de TDAH devem ser interpretadas com cautela pois, os instrumentos genéticos tendem a refletir diferenças ao longo da vida nos fenótipos e, portanto, os estudos de randomização mendeliana não conseguem identificar se existe um momento crítico para o efeito da exposição. Assim, mais estudos são necessários para confirmar esses achados e esclarecer possíveis mecanismos subjacentes a esse efeito.
Hanć, T et al. (2016)	Transversal	(N= 109) Meninos com TDAH (7-17 anos) foram recrutados no Ambulatório de Psiquiatria e do Departamento de Psiquiatria Infantil e Adolescente da Universidade Poznan de Ciências Médicas, e no Departamento de Psiquiatria Infantil da Universidade de Medicina de Varsóvia	O método de salting-out foi utilizado para o isolamento de DNA a partir de sangue periférico. Depois foi analisada por Polymerase Chain Reaction - Fragmento de Restrição Polimorfismo de Comprimento (PCR-RFLP)	Encontraram que o excesso de peso em meninos com TDAH associados com SNP's de três genes candidatos, ou seja, DRD4 rs1800955, SNAP25 rs363039, rs363043, e 5HTR2A rs17288723, no entanto, não através de condicionamento de déficits em funções executivas	Pequeno tamanho da amostra e a falta de um grupo de controle. Também, não foi possível controlar as outras possíveis causas de excesso de peso, tais como a quantidade e valor calórico da ingestão de alimentos ou a limitação de atividade física, assim dificultando a interpretação do efeito causado pelos polimorfismos.

Continuação. **Tabela 5.** Revisão sistemática da literatura sobre estudos genéticos de TDAH e aumento de IMC/sobrepeso e/ou Obesidade em crianças e adolescentes.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Instrumento/análise	Resultados	Limitações
Choudhry et al. (2013)	Transversal	N= 451 crianças com TDAH (349 meninos e 102 meninas), com idades entre 6 a 12 anos (média=9,05; DP=1,86), foram recrutadas do Programa de Transtornos do Comportamento Disruptivo e do ambulatório de crianças da Douglas Mental Health University.	O SNP <i>rs8050136</i> foi genotipado usando Sequenom iPlex Gold Technology. O pacote estatístico de teste de associação baseado na família (FBAT) (versão 2.0.3) foi usado para examinar a subtransmissão de um alelo específico dos pais para os filhos afetados	Mostrou que o alelo A do SNP <i>rs8050136</i> no gene <i>FTO</i> é subtransmitido para crianças com TDAH de seus pais. O que sugere o envolvimento do gene <i>FTO</i> na modulação de risco para TDAH	Falta de poder estatístico no estudo para detectar um efeito sobre o peso, sendo necessário mais estudos com amostras maiores para confirmar ou negar esses resultados
Albayrak et al. (2013)	Transversal	N= 495 crianças e adolescentes com TDAH (faixa etária de 6 a 18 anos) que foram recrutadas em seis unidades psiquiátricas de internação e internação (Aachen, Colônia, Essen, Marburg, Regensburg e Würzburg)	Os controles foram genotipados em HumanHap550v3 (Illumina, Inc., San Diego, CA) e nos casos em Human660W-Quadv1 BeadArrays (Illumina)	Encontraram associação direcionalmente consistente de dois alelos de risco de obesidade com TDAH: rs206936 (Alelo G, gene <i>NUDT3</i>) e rs6497416 (Alelo C, <i>GPRC5B</i>). Esses achados sugerem uma sobreposição na predisposição poligênica entre obesidade e TDAH	Falta de poder estatístico no estudo, para avaliar o efeito direcional (comparar as direções do alelo de efeito de obesidade e potencial alelo de risco de TDAH). Sendo necessário mais estudos com amostras maiores para confirmar ou negar esses resultados

Continuação. **Tabela 5.** Revisão sistemática da literatura sobre estudos genéticos de TDAH e aumento de IMC/sobrepeso e/ou Obesidade em crianças e adolescentes.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Instrumento/análise	Resultados	Limitações
Velders FP et al. (2012)	Transversal	N= 1.718 crianças (com ascendência euroéia) de uma coorte de base populacional da vida fetal em diante (Generation R Study).	O DNA foi coletado do sangue do cordão umbilical ao nascimento. Os participantes foram genotipados para o gene FTO no SNP rs9939609. A genotipagem foi realizada feita com ensaio de discriminação alélica Taqman (Applied Biosystems, Foster City, CA) e a mistura Abgene QPCR ROX (Abgene, Hamburgo, Alemanha). A reação de genotipagem foi amplificada utilizando o sistema de PCR GeneAmp® 9600	O alelo A em rs9939609 foi associado ao aumento de controle alimentar e emocional, e menor probabilidade a ter sintomas de TDAH, em comparação com crianças sem o alelo A (OR= 0,31, IC=95% 0,13; 0,74, valor p=0,01). Logo, o estudo mostra evidências de que há possibilidade de que não tiver o SNP no Alelo A esteja correlacionado como um fator de proteção à criança	A restrição às crianças de descendência do norte da Europa não apenas minimiza o viés pela heterogeneidade da população, mas também limita a generalização dos achados para outras populações
Shinawi et al. (2011)	Relato de Caso Clínico	Quatro pacientes com deleções envolvendo 11p14.1. O paciente 1 foi recrutado na instituição (M.S.) Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Baylor, Houston, Texas (onde foi feito o estudo). E o paciente 2 e 3 foram recrutados através do Projeto Carolina Autism South (#15627)	DNA: análise com o microarranjo (CMA; Baylor College of Medicine 6.1) Amostras de sangue periférico dos pacientes e seus pais foram obtidos e linfócitos de sangue total foram cultivados após estimulação com fitohemaglutinina (PHA) usando métodos padrão. A hibridação in situ por fluorescência (FISH) foi realizada utilizando modos citogenéticos padrão	TDAH, o atraso no desenvolvimento e a obesidade estão associados à deleção envolvendo 11p14.1 (região onde encontra-se os genes BDNF e LIN7C) e fornecem suporte adicional para um papel significativo do BDNF na obesidade e nos problemas neurológicos e comportamentais	A falta de um grupo controle e de poder estatístico foram as principais limitações. Além de que, a associação com o TDAH para detectar um efeito sobre o peso não foi corrigido para múltiplos testes. Sendo assim, necessário outros estudos com amostras maiores para confirmar ou negar esses resultados

Continuação. Tabela 5. Revisão sistemática da literatura sobre estudos genéticos de TDAH e aumento de IMC/sobrepeso e/ou Obesidade em crianças e adolescentes.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Instrumento/análise	Resultados	Limitações
Agranat-Meged et al. (2008)	Relato de Caso Clínico	N= 29 indivíduos de uma família conhecida por portar a mutação MC4R e ter crianças obesas mórbidas com percentil do IMC > 97%. Sendo que todos os probandos eram homozigóticos para a mutação do MC4R (C271R)	Todos os 29 indivíduos foram genotipados para a mutação MC4R (C271R) como descrito e foram referidos, como homozigóticos, heterozigóticos e não portadores. O DNA foi extraído de amostras de sangue pelo kit 5 Prime (Hamburg, MD), e PCR foi realizada pelo método de amplificação do sistema de mutação refratária (ARMS)	Encontraram que a prevalência de TDAH foi significativamente maior nos indivíduos homozigotos para a mutação avaliada, quando comparados ao resto da família. O trabalho sugere que a mutação MC4R (C271R) que causa obesidade também está associada com maior risco de TDAH	A família consanguínea relatada fornece uma amostra homogênea, embora limitada. Logo, mais pesquisas são necessárias para validar os achados em pedigrees maiores e não relacionados com a deficiência de MC4R

3 JUSTIFICATIVA

O TDAH é um dos transtornos mentais mais prevalentes entre as crianças (APA, 2013), sendo a principal causa de procura por atendimento nos serviços de saúde mental para crianças e adolescentes (EVANS et al., 2005). Ele é responsável por uma série de prejuízos, estando associado ao comprometimento em uma variedade de contextos na vida da criança, podendo levar a significativas dificuldades acadêmicas, familiares e sociais e, em casos de persistência na vida adulta, a problemas profissionais e interpessoais (EVANS et al., 2005).

Além disso, o transtorno tende a coexistir não apenas com doenças psiquiátricas (MCGOUGH & BARKLEY, 2005), mas também com outros distúrbios. Uma das comorbidades cada vez mais estudadas relacionadas ao TDAH nos últimos anos é a obesidade. Simultaneamente, o aumento crescente da obesidade infantil e sua ligação com diversos desfechos adversos à saúde preocupa tanto a sociedade, como os pesquisadores. Mediante o exposto, há uma escassez de estudos genéticos que associam as duas condições em conjunto e, especialmente, a linha de pesquisa do presente projeto. Assim, justifica-se a relevância do problema pesquisado, considerando um ponto de vista ainda não contemplado pela literatura. Utilizando-se de um direcionamento apropriado, torna-se possível revelar evidências inovadoras no que concerne aos fatores subjacentes nas ligações entre o TDAH infantil e a obesidade.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Este trabalho objetiva avaliar o papel de marcadores genéticos associados ao IMC na susceptibilidade genética do TDAH, utilizando uma amostra de crianças com TDAH e seus pais.

4.2 Objetivos específicos

- Estimar a frequência alélica dos polimorfismos associados ao IMC na amostra de TDAH;
- Averiguar o equilíbrio de Hardy-Weinberg para os polimorfismos;
- Testar associação entre os polimorfismos associados ao IMC na amostra de TDAH.

5 HIPÓTESES

- Alguns polimorfismos de susceptibilidade ao maior IMC estarão associados ao TDAH.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento

O presente estudo será do tipo observacional analítico que empregará um delineamento de estudo de associação genética baseada em famílias.

6.2 Descrição da amostra

A amostra do atual estudo é composta por 259 famílias, constituídas por casos (crianças e adolescentes portadores de TDAH) e seus respectivos pais biológicos. Os casos foram recrutados no Programa Ambulatorial de TDAH (ProDAH) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O diagnóstico dos pacientes obtidos através do ProDAH, foi feito de acordo com os critérios do DSM-IV para TDAH (APA, 1994). Segundo um protocolo de três etapas (Roman et al., 2001). A primeira, um instrumento de rastreio que avalia os critérios diagnósticos mais relevantes para distúrbios psiquiátricos em pacientes pediátricos e adolescentes, incluindo o TDAH. A entrevista semiestruturada “*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime*” (K-SADS-PL) foi aplicada por assistentes de pesquisa treinados, e posteriormente avaliações clínicas por psiquiatras infantis. A segunda, foi proposta uma discussão de cada diagnóstico derivado do K-SADS-PL por um comitê clínico. E a última, foi realizada avaliação clínica do TDAH e comorbidades usando os critérios do DSM-IV, designada a um psiquiatra infantil que já havia recebido os resultados do K-SADS-PL (CARPENA et al., 2019). Em casos de desacordo em relação ao diagnóstico durante as três etapas do processo, decidiu-se que a prioridade seria dada aos diagnósticos derivados de entrevistas clínicas (Network, 2000). Dados referentes à *Swanson, Nolan and Palham Scale – Version IV (SNAP- IV)*, uma escala que mede em escores sintomas das áreas de desatenção, hiperatividade, impulsividade e oposição, foi classificada por psiquiatras infantis cegos ao fenótipo para avaliar a gravidade dos sintomas.

6.3 Genotipagem

Amostras de sangue foram coletadas das crianças e de seus pais. O DNA foi extraído de linfócitos por procedimentos padrão (LAHIRI; NURNBERGER, 1991). O DNA de todas as amostras foi quantificado por espectrofotometria utilizando NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). O *Infinium PsychArray-24 BeadChip*, um microarranjo desenvolvido para estudos focados em predisposição e risco psiquiátrico, foi usado para obter o genótipo de crianças e pais em 593.260 marcadores. O controle de qualidade basal e a imputação de demais polimorfismos foram feitos usando o Pipeline Consortium Imputation Rapid (Ricopili) (disponível em <https://github.com/Nealelab/ricopili>), que abrange o controle de qualidade de indivíduos e de marcadores. Os filtros utilizados antes da imputação foram o equilíbrio de Hardy - Weinberg (HWE) (valor $p < 1 \times 10^{-6}$). Marcadores adicionais foram imputados usando a fase 3 do Projeto 1000 Genomas, como um painel de referência. Após a imputação, foram obtidos um total de 11.799.192 variantes.

6.4 Polimorfismos genéticos

GIANT

Os polimorfismos de susceptibilidade ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio *Genetic Investigation of ANthropometric Traits - GIANT* (LOCKE et al., 2015) serão incluídos neste trabalho. A amostra do referido consórcio é composta por 322,154 adultos de ascendência Europeia. Para este projeto, iremos considerar as 77 variantes genéticas independentes (500 kilobases de intervalo e não em desequilíbrio de ligação $r^2 > 0,2$) que atingiram significância genômica (5×10^{-8}) na análise incluindo homens e mulheres. A Tabela 6 resume os SNPs encontrados no estudo.

Tabela 6. 77 polimorfismos de susceptibilidade ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio GIANT

SNP	Cromossomo:Posição	Gene(s)	Alelos
rs657452	1:49,362,434	AGBL4	A/G
rs12286929	11:114,527,614	CADMI	G/A
rs7903146	10:114,748,339	TCF7L2	C/T
rs10132280	14:24,998,019	STXBPN6	C/A
rs17094222	10:102,385,430	HIFIAN	C/T
rs7599312	2:213,121,476	ERBB4	G/A
rs2365389	3:61,211,502	FHIT	C/T
rs2820292	1:200,050,910	NAVI	C/A
rs12885454	14:28,806,589	PRKDI	C/A
rs16851483	3:142,758,126	RASA2	T/G
rs1167827	7:75,001,105	HIP1; PMS2L3; PMS2P5; WBSCR116	G/A
rs758747	16:31,037,396	NLRC3	T/C
rs1928295	2:26,782,315	TLR4	T/C
rs99259664	16:28,240,912	KAT8; ZNF646; VKORCI; ZNF668; STXIB; FBXL19	A/G
rs11126666	3:25,081,441	KCNK3	A/G
rs2650492	9:15,624,326	SBKI; APOBR	A/G
rs6804842	6:162,953,340	RARB	G/A
rs4740619	15:49,535,902	C9orf93	T/C
rs13191362	4:77,348,592	PARK	A/G
rs3736485	10:104,859,028	SCG3; DMXL2	A/G
rs17001654	4:77,348,592	NUP54; SCARB2	G/C
rs11191560	10:104,859,028	NT5C2; CYP17A1; SFXN2	C/T
rs1528435	2:181,259,207	UBE2E3	T/C
rs1000940	17:5,223,976	RABEP1	G/A
rs2033529	6:40,456,631	TDRG1; LRFN2	G/A
rs11583200	1:50,332,407	ELAVL4	C/T
rs9400239	6:109,084,356	FOXO3; HSS00296402	C/T
rs10733682	9:128,500,735	LMX1B	A/G
rs11688816	2:62,906,552	EHBP1	G/A
rs11057405	12:121,347,850	CLIP1	G/A
rs11727676	4:145,878,514	HHIP	T/C
rs3849570	3:81,874,802	GBE1	A/C
rs6477694	9:110,972,163	EPB41L4B; C9orf4	C/T
rs7899106	10:87,400,884	GRID1	G/A
rs2176598	11:43,820,854	HSD17B12	T/C
rs2245368	7:76,446,079	PMS2L11	C/T
rs17724992	19:18,315,825	GDF15; PGPEP1	A/G
rs7243357	18:55,034,299	GRP	T/G
rs2033732	8:85,242,264	RALYL	C/T
rs1558902	16:52,361,075	FTO	A/T
rs6567160	18: 55,980,115	MC4R	C/T
rs13021737	2: 622,348	TMEM18	G/A
rs10938397	4: 44,877,284	GNPDA2; GABRG1	G/A
rs543874	1: 176,156,103	SEC16B	G/A
rs2207139	6: 50,953,449	TFAP2B	G/A
rs11030104	11: 27.641.093	BDAF	A/G
rs3101336	1: 72,523,773	NEGR1	C/T
rs7138803	12: 48,533,735	BCDIN3D; FAIM2 ADCY3; POMC	A/G
rs10182181	2: 25,003,800	NCOA1 SH2B; APOBR ATXN2L; SBK1; SULT1A2	G/A

rs3888190	16: 28.796.987	<i>TUFM</i>	A/C
rs1516725	3: 187.306.698	<i>E7V5</i>	C/T
rs12446632	16: 19,842,890	<i>GPRC5B; IQCK</i>	G/A
rs2287019	19: 50,894,012	<i>QPCTL; GIPR</i>	C/T
rs16951275	15: 65, 864, 222	<i>M4P2K5; LBXCOR1 MTCH2; C1QTNF4; SPI1</i>	T/C
rs3817334	11: 47.607.569	<i>CELF1; MTCH2</i>	T/C
rs2112347	5: 75.050.998	<i>POC5; HMGCR; COL4A3BP</i>	T/G
rs12566985	1: 74,774,781	<i>FPGT-TNNI3K</i>	G/A
rs3810291	19: 52,260,843	<i>ZC3H4</i>	A/G
rs7141420	14: 78.969.207	<i>NRXN3</i>	T/C
rs13078960	3: 85, 890, 280	<i>CADM2</i>	G/T
rs10968576	9: 28.404.339	<i>LINGO2</i>	G/A
rs17024393	1: 109,956,211	<i>GNAT2; AMPD2</i>	C/T
rs12429545	13: 53.000.207	<i>OLFM4</i>	A/G
rs13107325	4: 103,407,732	<i>SLC39A8</i>	T/C
rs11165643	1: 96.696.685	<i>PTBP2</i>	T/C
rs17405819	8: 76.969.139	<i>HNF4G</i>	T/C
rs1016287	2: 59,159,129	<i>LINC01122</i>	T/C
rs4256980	11: 8,630,515	<i>TRIM66; TUB</i>	G/C
rs12401738	1: 78,219,349	<i>FUBP1; USP33</i>	A/G
rs205262	6: 34.671.142	<i>C6orf106; SNRPC</i>	G/A
rs12016871	13: 26.915.782	<i>MTIF3; GTF3A</i>	T/C
rs12940622	17: 76.230.166	<i>RPTOR</i>	G/A
rs11847697	14: 29,584,863	<i>PRKD1</i>	T/C
rs2075650	19: 50.087.459	<i>TOMM40; APOE; APOC1</i>	A/G
rs2121279	2: 142,759,755	<i>LRP1B</i>	T/C
rs29941	19: 39.001.372	<i>KCTD15</i>	G/A
rs1808579	18: 19,358,886	<i>NPC1; C18orf8</i>	C/T

6.5 Análise Estatística

A frequência alélica será estimada por contagem direta entre os casos com TDAH. O Equilíbrio de Hardy-Weinberg será avaliado pelo teste de qui-quadrado no mesmo grupo. A associação entre os marcadores genéticos e o TDAH será feita de maneira individual. A análise estatística englobará regressão logística, envolvendo delineamento casos pseudo controles. Isto é, os pais dos casos foram convertidos em pseudo controles, sendo definidos como os alelos não transmitidos para a prole. Será empregada correção para múltiplos testes dependente do número de marcadores da Tabela 6 nos bancos de dados genotipados. E as análises serão conduzidas no *software* PLINK 2.0 (CHANG et al., 2015) construído especificamente para análises de associação genética.

7. CRONOGRAMA

As atividades a serem desenvolvidas no decorrer do ano estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 7. Cronograma de atividades do estudo

Atividades	2019									
	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Revisão de literatura não sistemática	X	X								
Revisão de literatura sistemática			X	X						
Análise Estatística				X	X					
Redação do artigo						X	X	X	X	
Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso										X

Número de meses: 03 Março; 04 Abril, 05 Maio, 06 Junho; 07 Julho; 08 Agosto; 09 Setembro; 10 Outubro; 11 Novembro; 12 Dezembro.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA (código de identificação do projeto 45210715.1.0000.5327) e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os indivíduos deram seu consentimento informado para inclusão antes de participarem do estudo. Os pais forneceram consentimento informado por escrito e as crianças forneceram consentimento verbal para participar.

9. REFERÊNCIAS

ABARCA-GÓMEZ, Leandra et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627-2642, 2017.

AGRANAT-MEGED, Anat et al. Attention deficit hyperactivity disorder in obese melanocortin-4-receptor (MC4R) deficient subjects: A newly described expression of MC4R deficiency. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 147, n. 8, p. 1547-1553, 2008.

AIR, Ellen L. et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. **Nature medicine**, v. 8, n. 2, p. 179, 2002.

ALBAYRAK, Ö. et al. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 162, n. 4, p. 295–305, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-4. (4th ed) Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

AMORIM, Cecilda. **Transtornos de Aprendizagem ou TDAH? Dois problemas que causam distração.** Disponível em: <<https://dda-deficitdeatencao.com.br/tdah/problemas-aprendizagem.html>> Acesso em: 09 de julho de 2019. 15:40:01.

ANGELI, Claudia Blanes. **Suceptibilidade Genética e Outros Fatores de Risco Associados ao Sobrepeso e à Obesidade em Populações Afro-descendentes do Vale do Ribeira-SP.** Tese Doutorado (Instituto de Biociencias) Universidade Federal de de São Paulo. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva. São Paulo, 2008.

ARNSTEN, A. F.; LI, B.- Prefrontal M. Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Cortical Functions. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1377–1384, 2005.

BARNES, Lewis A.; OPITZ, John M.; GILBERT-BARNES, Enid. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 143, n. 24, p. 3016-3034, 2007.

BARKLEY, Russell A.; BENTON, Christine M. **Vencendo o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Adulto.** Penso Editora, 2016.

BARKLEY, Russell A.; MURPHY, Kevin R.; FISCHER, Mariellen. ADHD in Adults: What the Science Says (pp 171-175). New York. 2008.

BARKLEY, Russell A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. **Psychological bulletin**, v. 121, n. 1, p. 65, 1997.

BIEDERMAN, Joseph et al. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. **Biological psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 692-700, 2004.

BIEDERMAN, Joseph et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 343-351, 1996

BOUTIN, P.; FROGUEL, P. Genetics of human obesity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 391–404, 2001.

BRASIL. Vigitel Brasil 2006 - 2016. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. 2017.

CARPENA, Marina Xavier et al. CLOCK Polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Further Evidence Linking Sleep and Circadian Disturbances and ADHD. **Genes**, v. 10, n. 2, p. 88, 2019.

CHANG, C. C. et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. **GigaScience**, v. 4, n. 1, 2015.

CHOUDHRY, Z. et al. Association between obesity-related gene FTO and ADHD. **Obesity**, v. 21, n. 12, 2013. of larger and richer datasets. **Gigascience**, v. 4, n. 1, p. 7, 2015.

COELHO, L., CHAVES, E., VASCONCELOS, S., FONTELES, M., DE SOUSA, F. e VIANA, G. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (tdah) na criança: Aspectos Neurobiológicos, Diagnóstico e Conduta Terapêutica. **Acta Medica Portuguesa**, p. 23, 2010.

CORTESE, Samuele et al. Does excessive daytime sleepiness contribute to explaining the association between obesity and ADHD symptoms?. **Medical hypotheses**, v. 70, n. 1, p. 12-16, 2008.

CORTESE, S.; VINCENZI, B. Obesity and ADHD: Clinical and Neurobiological Implications. **Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment Current Topics in Behavioral Neurosciences**, p. 199–218, 2011.

CORTESE, S. et al. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 1, p. 34–43, 2016.

COUTO, Taciana Souza; MELO-JUNIOR, Mario Ribeiro; GOMES, Cláudia Roberta Araújo. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão. **Ciências & Cognição**, v. 15, n. 1, p. pp. 241-251, 2010.

DAMIANI, Daniel; DAMIANI, Durval. Sinalização cerebral do apetite. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.

DEMONTIS, Ditte et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. **Nature genetics**, v. 51, n. 1, p. 63, 2019.

DEMENT, William. The effect of dream deprivation. **Science**, v. 131, n. 3415, p. 1705-1707, 1960.

DAVIS, Caroline et al. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: a structural equation modelling approach. **Eating behaviors**, v. 7, n. 3, p. 266-274, 2006.

EL-SHEIKH, Mona et al. Sleep disruptions and emotional insecurity are pathways of risk for children. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 48, n. 1, p. 88-96, 2007.

ENARD, Wolfgang et al. A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. **Cell**, v. 137, n. 5, p. 961-971, 2009.

EVANS, S. W. et al. Measuring Symptoms and Functioning of Youth with ADHD in Middle Schools. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 33, n. 6, p. 695–706, 2005.

FARAONE, Stephen V. et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1313-1323, 2005.

FARAONE, Stephen V.; MICK, Eric. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatric Clinics**, v. 33, n. 1, p. 159-180, 2010.

FARAONE, Stephen V.; BIEDERMAN, Joseph. Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. 2000.

FARAONE, Stephen V. et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid?. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 10, p. 1720-1729, 2006.

FARAONE, Stephen V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?. **World psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 104, 2003.

FARAONE, Stephen V.; LARSSON, Henrik. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 562, 2019.

FARAONE, S. V. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, 2015.

GIZER, I. R.; FICKS, C.; WALDMAN, I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. **Human Genetics**, v. 126, n. 1, p. 51–90, 2009.

GOLDMAN, Larry S. et al. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. **Jama**, v. 279, n. 14, p. 1100-1107, 1998.

HANĆ, T. et al. Overweight in Boys With ADHD Is Related to Candidate Genes and Not to Deficits in Cognitive Functions. **Journal of Attention Disorders**, v. 22, n. 12, p. 1158–1172, 2016.

HANĆ, Tomas; CORTESE, Samuele. Attention deficit/hyperactivity-disorder and obesity: A review and model of current hypotheses explaining their comorbidity. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 92, p. 16-28, 2018.

HART, Chantelle N.; JELALIAN, Elissa. Shortened sleep duration is associated with pediatric overweight. **Behavioral sleep medicine**, v. 6, n. 4, p. 251-267, 2008.

HATZINGER, Martin et al. Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: Early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. **Journal of psychiatric research**, v. 42, n. 7, p. 532-543, 2008.

HERRERA, Blanca M.; LINDGREN, Cecilia M. The genetics of obesity. **Current diabetes reports**, v. 10, n. 6, p. 498-505, 2010.

HINNEY, A.; VOGEL, C. I. G.; HEBEBRAND, J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 297–310, 2010.

KOUSTA, Eleni et al. Pleiotropic genetic syndromes with developmental abnormalities associated with obesity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 7, p. 581-592, 2009.

LAHIRI, D. K.; NUMBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 19, p. 5444–5444, 1991.

LOCKE, Adam E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197, 2015.

MADUREIRA, D. Q.; CARVALHO, L. A. V. D.; CHENIAUX, E. Modelagem neurocomputacional do circuito tálamo-cortical: implicações para compreensão do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 4a, p. 1043–1049, 2007.

MARTINS-SILVA, T. et al. Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study. **International Journal of Obesity**, 2019.

MACHT, Michael; SIMONS, Gwenda. Emotions and eating in everyday life. **Appetite**, v. 35, n. 1, p. 65-71, 2000.

MACHT, Michael; HAUPT, Christine; ELLGRING, Heiner. The perceived function of eating is changed during examination stress: a field study. **Eating behaviors**, v. 6, n. 2, p. 109-112, 2005.

MCGOUGH, James J.; BARKLEY, Russell A. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 11, p. 1948-1956, 2004.

MURPHY, Kevin; BARKLEY, Russell A. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. **Journal of attention disorders**, v. 1, n. 3, p. 147-161, 1996.

NETWORK ADHD MOLECULAR GENETICS. Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder: report from an international conference. **American Journal of Medical Genetics**, v. 96, no. 3, p. 251-257, 2000.

"Obesity and Overweight." *World Health Organization*, World Health Organization, <www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

OGINSKA, Halszka; POKORSKI, Janusz. Fatigue and mood correlates of sleep length in three age-social groups: School children, students, and employees. **Chronobiology international**, v. 23, n. 6, p. 1317-1328, 2006.

ORVASCHEL, H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. **Psychopharmacol Bull**, v. 21, n. 4, p. 737-45, 1985. ISSN 0048-5764 (Print) 0048-5764 (Linking).

PAGOTO, Sherry L. et al. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. **Obesity**, v. 17, n. 3, p. 539-544, 2009.

POLANCZYK, Guilherme V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. **International journal of epidemiology**, v. 43, n. 2, p. 434-442, 2014.

RANKINEN, T. et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. **Obesity**, v. 14, n. 4, p. 529-644, 2006.

REICH, David E.; LANDER, Eric S. On the allelic spectrum of human disease. **TRENDS in Genetics**, v. 17, n. 9, p. 502-510, 2001.

RODRIGUES, A. M.; SUPPLY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 4, p. 398–409, 2003

ROHDE, Luis A.; HALPERN, Ricardo. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, supl. p. 61-70, Apr. 2004.

ROMAN, T.; ROHDE, L. A.; HUTZ, M. H. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 4, p. 196–201, 2002.

ROMAN, T. et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. **Am J Med Genet**, v. 105, n. 5, p. 471-8, Jul 8 2001. ISSN 0148-7299 (Print) 0148-7299 (Linking).

SCHWARTZ, Michael W. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. **Nature medicine**, v. 2, n. 5, p. 589, 1996.

SERRA-PINHEIRO, Maria Antonia; MATTOS, Paulo; ANGÉLICA REGALLA, Maria. Inattention, Hyperactivity, and Oppositional–Defiant Symptoms in Brazilian Adolescents: Gender Prevalence and Agreement Between Teachers and Parents in a Non–English Speaking Population. **Journal of Attention Disorders**, v. 12, n. 2, p. 135-140, 2008.

SHINAWI, M. et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 6, p. 1272–1280, 2011.

STICE, Eric et al. Effects of a weight maintenance diet on bulimic symptoms in adolescent girls: an experimental test of the dietary restraint theory. **Health Psychology**, v. 24, n. 4, p. 402, 2005.

TROOP, N. A. Eating disorders as coping strategies: a critique. **European Eating Disorders Review**, v. 6, n. 4, p. 229–237, 1998.

VELDERS, F. P. et al. FTO at rs9939609, Food Responsiveness, Emotional Control and Symptoms of ADHD in Preschool Children. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, 2012.

VISSER, Susanna N. et al. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children—United States, 2003 and 2007. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 59, n. 44, p. 1439-1443, 2010.

World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 1998.

WU, S.; MUHLEMAN, D.; COMINGS, D. PCR amplification of the Taq I B1/B2 polymorphism at intron 5 of the dopamine p-hydroxylase gene. **PsychiatricGenetics**, v. 7, n. 1, p. 39–40, 1997.

XU, Baoji et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 7, p. 736, 2003.

ZHAO, Jianhua et al. Role of the BMI associated loci identified in the GWAS meta-analyzes in the context of common childhood obesity in European Americans. **Obesity**, v. 19, n. 12, p. 2436-2439, 2011.

Artigo

Em preparação para submissão ao *American Journal of Medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics*

Susceptibilidade genética compartilhada entre o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e Obesidade

Rafaela Gonçalves Ribeiro Lucas ¹ | Thais Martins-Silva ² | Mara H. Hutz ³ | Angélica Salatino-Oliveira ³ | Guilherme V. Polanczyk ⁴ | Cristian Zeni ⁵ | Marcelo Schmitz ⁶ | Rodrigo Chazan⁷ | Julia P. Genro ⁸ | Luis Augusto Rohde ⁶ e Luciana Tovo-Rodrigues ²

¹ Faculdade de nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

² Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Porto Alegre, Brasil

⁴ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina FMUSP, Departamento de Psiquiatria, São Paulo, Brasil

⁵ Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas em Houston, Houston, TX, EUA

⁶Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Psiquiatria, Unidade de Psiquiatria da Criança e do Adolescente, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁷ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, Brasil

⁸ Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Correspondência:

Luciana Tovo-Rodrigues, PhD, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Rua Marechal Deodoro, 1160 – 3 ° andar, bairro centro – Pelotas, RS, Brasil, CEP: 96020-220

E-mail: luciana.tovo@gmail.com

RESUMO

Estudos relatam que a prevalência combinada Obesidade / Sobrepeso é maior em indivíduos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) quando comparado com indivíduos sem o transtorno. Entretanto, os fatores biológicos subjacentes à concomitância de ambas condições, ainda não são compreendidos. O objetivo do estudo foi avaliar o papel dos marcadores genéticos associados ao IMC na susceptibilidade genética ao TDAH, em uma amostra de 259 crianças brasileiras e seus pais. Foi feito um estudo com delineamento de associação genética baseada em famílias. Os 77 polimorfismos associados ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio GIANT (Locke et al., 2015) foram incluídos neste trabalho. Para testar a associação, foi realizada regressão logística, com resultados apresentados através do *Odds Ratio* (RO) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). As análises foram conduzidas no *software* PLINK 2.0. Dos 77 marcadores identificados no GIANT, 71 foram localizados em nosso banco de dados, e foram incluídos no estudo. Após a correção de Bonferroni, nenhum dos polimorfismos foi significativamente associado ao TDAH. O modelo de regressão logística revelou 5 polimorfismos associados nominalmente ao TDAH ($p < 0,05$). Nossos resultados mostraram efeito protetor para o TDAH para os seguintes alelos: G do SNP rs13078960 (*CADM2*), G do SNP rs10968576 (*LRRN6C*), T do SNP rs3817334 (*MTCH2*) e o alelo A do SNP rs1558902 (*FTO*). Também, encontramos que o alelo T do SNP rs2287019 no gene *GIPR* está associado a um odds 52% maior para o TDAH. Nossos resultados sugerem pequena contribuição de marcadores individuais de susceptibilidade ao IMC na etiologia do TDAH.

PALAVRAS-CHAVE: TDAH, suscetibilidade genética, IMC, estudo de associação, crianças.

ABSTRACT

Studies report that the combined prevalence Obesity / Overweight is higher in individuals with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) when compared to individuals without the disorder. However, the biological factors underlying the concomitance of both conditions are not yet understood. The aim of this study was to evaluate the role of BMI-associated genetic markers in genetic susceptibility to ADHD in a sample of 259 Brazilian children and their parents. A family-based genetic association design study was conducted. The 77 BMI-associated polymorphisms identified in individuals of European ancestry of the GIANT consortium (Locke et al., 2015) were included in this study. To test the association, logistic regression was performed, with results presented through the *Odds Ratio* (RO) and their respective 95% confidence intervals (95% CI). The analyzes were conducted using PLINK 2.0 *software*. Of the 77 markers identified in GIANT, 71 were located in our database and were included in the study. After Bonferroni correction, none of the polymorphisms was significantly associated with ADHD. The logistic regression model revealed 5 polymorphisms nominally associated with ADHD ($p < 0.05$). Our results showed a protective effect for ADHD for the following alleles: SNP G rs13078960 (*CADM2*), SNP G rs10968576 (*LRRN6C*), SNP T rs3817334 (*MTCH2*) and SNP Allele A rs1558902 (*FTO*). Also, we found that the SNP T allele rs2287019 (*GIPR*) is associated with a 52% higher odds for ADHD. Our results suggest a small contribution of individual BMI susceptibility markers in the etiology of ADHD.

KEYWORDS: ADHD, genetic susceptibility, BMI, association study, children.

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos do neurodesenvolvimento mais comuns durante a infância, tendo sua prevalência mundial estimada em torno de 5% para crianças em idade escolar (Faraone & Mick, 2010; G. V. Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014), e 2,5% para adultos. O TDAH é caracterizado por um padrão persistente da manifestação dos sintomas de desatenção e / ou hiperatividade / impulsividade, cujos critérios diagnósticos, são definidos pela quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). Partindo desta classificação, são reconhecidos três tipos clínicos do transtorno, predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo, e combinado (APA, 2013).

Logo, por se tratar de uma patologia com inúmeras apresentações clínicas, o diagnóstico concentra-se no quadro clínico comportamental. Também, em vista de ainda não possuir um marcador biológico definido para todos os casos de TDAH. Este, etiologicamente é considerado de herança multifatorial complexa, isto é, a vulnerabilidade para a manifestação dos sintomas será determinada pela interação de fatores genéticos e ambientais (Rohde & Halpern, 2004).

Devido ao forte componente genético do TDAH, o mesmo é considerado um dos transtornos psiquiátricos mais herdáveis, uma vez que herdabilidade estimada está em torno de 76% (Faraone et al., 2005). O transtorno raramente se apresenta de maneira isolada (Castellanos & Acosta, 2002). De modo geral pacientes com TDAH têm um aumento considerável na prevalência de diversas comorbidades (Biederman, Faraone, Monuteaux, Bober, & Cadogen, 2004), incluindo as psiquiátricas como transtorno de oposição-desafio ou de conduta, transtornos depressivos, de ansiedade, do humor e por uso de substâncias (McGough et al., 2005; van de Glind et al., 2014).

Entre as comorbidades não psiquiátricas, a obesidade é uma das mais prevalentes. A metanálise mais relevante na literatura, incluiu 42 estudos em todo o mundo, somando um total de 728.126 indivíduos (sendo 48.161 portadores de TDAH), e foi verificado que a prevalência de obesidade aumentou cerca de 70% em adultos e 40% em crianças com TDAH, em comparação com indivíduos sem o transtorno (Cortese et al., 2016).

Os estudos apontam para hipóteses de ligações neurobiológicas comuns entre o TDAH e a obesidade (Cortese & Vincenzi, 2012). E alguns mecanismos têm sido sugeridos, como por exemplo, os sintomas de TDAH poderiam contribuir para a obesidade desregulando o balanço energético. Ou a obesidade levaria a sintomas de TDAH. Ou os dois distúrbios compartilhariam mecanismos etiofisiopatológicos comuns (Cortese, 2019). Além disso, estudos recentes vêm sugerindo hipóteses consistentes para a bidirecionalidade entre as duas condições (Martins-Silva et al., 2019).

Apesar da associação entre TDAH e obesidade ser observada, os aspectos biológicos adjacentes à concomitância de ambas condições ainda são pouco conhecidos. Alguns artigos sugerem a contribuição de marcadores genéticos (Albayrak et al., 2013; Demontis et al., 2019) e técnicas de neuroimagem (Barker et al., 2019) como explicação.

Diante da alta prevalência observada entre ambas as condições, este estudo tem por objetivo avaliar o papel dos marcadores genéticos associados ao índice de massa corporal (IMC) na susceptibilidade genética do TDAH, entre uma amostra clínica de crianças brasileiras com TDAH e seus pais, através de um estudo de associação genética baseada em famílias.

Materiais e Métodos

Amostra e Procedimentos Diagnósticos

Estudo observacional analítico incluindo 259 famílias constituídas por crianças e adolescentes portadores de TDAH (casos), e seus respectivos pais biológicos (pseudo controles). Os casos foram recrutados pelo Programa Ambulatorial de TDAH (ProDAH-HCPA) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O diagnóstico dos pacientes obtidos foi feito de acordo com os critérios do DSM-IV para TDAH (APA, 1994) seguido por um protocolo de três etapas (T. Roman et al., 2001). A primeira, um instrumento de rastreio que avalia os critérios diagnósticos mais relevantes para distúrbios psiquiátricos em pacientes pediátricos e adolescentes, incluindo o TDAH. A entrevista semiestruturada “*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime*” (K-SADS-PL) foi aplicada por assistentes de pesquisa treinados, e posteriormente avaliações clínicas por psiquiatras infantis. A segunda, foi

proposta uma discussão de cada diagnóstico derivado do K-SADS-PL por um comitê clínico. E a última, foi realizada avaliação clínica do TDAH e comorbidades usando os critérios do DSM-IV, designada a um psiquiatra infantil que já havia recebido os resultados do K-SADS-PL (Carpena et al., 2019)

Em casos de desacordo em relação ao diagnóstico durante as três etapas do processo, decidiu-se que a prioridade seria dada aos diagnósticos derivados de entrevistas clínicas (Network, 2000). Dados referentes à *Swanson, Nolan and Palham Scale – Version IV* (SNAP- IV), uma escala que mede em escores sintomas das áreas de desatenção, hiperatividade, impulsividade e oposição, foi classificada por psiquiatras infantis cegos ao fenótipo para avaliar a gravidade dos sintomas. A mesma, tem sido frequentemente usada (Bruxel et al., 2015; Salatino-Oliveira et al., 2012) e recentemente validada, apresentando ser uma escala confiável em amostras clínicas brasileiras (Costa, de Paula, Malloy-Diniz, Romano-Silva, & Miranda, 2018).

O presente estudo utilizou dados de uma pesquisa anteriormente aprovada pelo Comitê de Ética do HCPA (código de identificação do projeto 45210715.1.0000.5327) conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os sujeitos deram seu consentimento informado para inclusão antes de participarem do estudo. Os pais forneceram consentimento informado por escrito e as crianças forneceram consentimento verbal para participar.

Genotipagem

As amostras de sangue foram coletadas das crianças e seus pais. O DNA foi extraído dos linfócitos através procedimentos padrão (Lahiri & Nurnberger, 1991). Em sequência, o DNA de todas as amostras foi quantificado por espectrofotometria utilizando NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). O *Infinium PsychArray-24 BeadChip*, um microarranjo desenvolvido para estudos centrados em predisposição e risco psiquiátrico, foi usado para obter o genótipo de crianças e pais, em um total de 593.260 marcadores. O controle de qualidade basal e a imputação de demais polimorfismos foram feitos usando o Rapid Imputation Consortium Pipeline (RicoPili) (disponível em <https://github.com/Nealelab/ricopili>), que compreende o controle de qualidade dos indivíduos e marcadores. Os filtros utilizados antes da imputação foram o equilíbrio de Hardy– Weinberg (HWE) (valor $p < 1 \times 10^{-6}$).

marcadores adicionais foram imputados usando a fase 3 da população europeia do Projeto 1000 Genomas como um painel de referência. Após a imputação, foi alcançado um total de 11.799.192 variantes.

Também, segundo a Análise de Componentes Principais, considerando marcadores genotipados, demonstra uma sobreposição entre as amostras brasileiras e a população europeia do Projeto 1000 Genomas (Carpena et al., 2019). No sentido em que a amostra brasileira contém traços de população essencialmente ascendência europeia, com poucas evidências de mistura africana ou nativa americana.

Seleção dos Polimorfismos

O consórcio *Genetic Investigation of ANthropometric Traits* (GIANT) é uma colaboração internacional entre pesquisadores de diversos grupos, instituições, países e estudos, que buscam identificar regiões do genoma que modulam características antropométricas, mas principalmente o IMC. Logo, os polimorfismos de susceptibilidade ao IMC identificados em indivíduos de ancestralidade europeia do consórcio GIANT (Locke et al., 2015) foram incluídos neste trabalho. A amostra do consórcio incluiu 322,154 adultos de ascendência europeia, a partir de estudos GWAS e Metabochip. Para este trabalho, consideramos as 77 variantes genéticas independentes (500 kilobases de intervalo) que atingiram significância genômica (valor p 5×10^{-8}) na análise, incluindo homens e mulheres.

Análise Estatística

O estudo é observacional analítico e emprega delineamento de associação genética baseada em famílias. Para imputação dos dados e posterior análises, os dados em família foram convertidos em casos-pseudo controles (Schwender, Taub, Beaty, Marazita, & Ruczinski, 2012), delineamento em que os pais dos casos foram convertidos em pseudo controles, sendo definidos como os alelos não transmitidos para a prole. Assim, 259 casos e 259 pseudo controles foram incluídos nas análises.

As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta entre os casos com TDAH. O Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi estimado pelo teste qui-quadrado no mesmo grupo. A associação entre SNPs e TDAH foi feita de forma individual. A associação entre marcadores genéticos e TDAH foi testada por regressão logística. As estimativas de medida de efeito são apresentadas por *Odds Ratio* (RO), e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). As análises foram conduzidas no programa PLINK 2.0 (Chang et al., 2015). Foi realizada correção para múltiplos testes, por meio de correção de Bonferroni, visando diminuir a chance de falsos positivos. Para tal, foi estabelecido como significativo, associações com valor de $p < 0,0007$ (correção para 71 testes). Considerou-se o valor de P como nominal, quando inferior a 0,05.

Resultados

Na tabela 1 está apresentado as características demográficas e de saúde obtidas na amostra clínica. A maioria das crianças era predominantemente do sexo masculino (76,4%), quase metade foi diagnosticada com subtipo combinado de TDAH (47,1%) e 83,4% apresentavam cor da pele branca. A média de idade foi de 10,42 anos, e em relação as comorbidades psiquiátricas concomitantes ao TDAH, a mais prevalente era o Transtorno Opositivo Desafiador (35,5%), e em sequência o Transtorno de Ansiedade (27,8%) (Carpena et al., 2019).

Dos 77 polimorfismos associados ao IMC identificados no GIANT (Locke et al., 2015). 71 estavam presentes em nosso banco de dados e foram incluídos no estudo. Todos os marcadores apresentaram uma frequência do alelo menor superior a 0,01 ($MAF > 0,01$) e nenhum marcador desviou do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (Tabela 2).

A tabela 2 apresenta os resultados das associações para os polimorfismos testados. Nenhum dos polimorfismos foi significativamente associado ao TDAH após correção de Bonferroni. Entretanto, o modelo de regressão logística revelou 5 polimorfismos associados nominalmente ao TDAH ($p < 0,05$). Nossos resultados mostraram efeito protetor para o TDAH para os seguintes alelos: G do SNP rs13078960 (*CADM2*) ($RO = 0,70$; $IC95\% = 0,51-0,99$), G do SNP rs10968576 (*LRRN6C*) ($RO = 0,74$; $IC95\% = 0,56-0,99$), T do SNP

rs3817334 (*MTCH2*) (RO=0,75; IC95%=0,59-0,96) e A do SNP rs1558902 (*FTO*) (RO=0,76; IC95%=0,59-0,84). Também, encontramos que o alelo T no SNP rs2287019 (*GIPR*) (RO=1,52; IC95%=1,09-2,13) está associado a um risco 52% maior para o TDAH.

Discussão

No presente estudo, buscamos avaliar o papel de polimorfismos associados ao IMC no TDAH. Apesar de os polimorfismos não serem significativamente associados ao TDAH após correções para múltiplos testes, encontramos cinco polimorfismos associados ao TDAH em nível nominal, em nossa amostra clínica de crianças brasileiras e seus pais.

Diversas abordagens foram utilizadas para o descobrimento de genes candidatos. Dentre os principais métodos analíticos para mapear genes envolvidos em traços de susceptibilidade a características e doenças complexas, destaca-se os estudos genéticos de associação do genoma inteiro (GWAS). Por meio desta abordagem, já foram revelados inúmeros loci de suscetibilidade genética ao risco de obesidade, e recentemente foram revelados os primeiros loci significativos para o TDAH. Na metá-análise do estudo de GWAS de Demontis e colaboradores (2019), incluindo 20.183 casos e 35.191 controles, foi relatado 12 loci de susceptibilidade para o TDAH significativamente associados a nível genômico ($p < 5 \times 10^{-8}$) (Demontis et al., 2019).

No entanto, embora a susceptibilidade genética ao TDAH venha sendo explorada há anos, até o momento das dez publicações independentes de GWAS em amostras de TDAH, nenhuma foi capaz de identificar polimorfismos significativamente associados ao transtorno (Demontis et al., 2019; Ebejer et al., 2013; Hinney et al., 2011; Lesch et al., 2008; Mick et al., 2010; Benjamin M Neale et al., 2008; B. M. Neale et al., 2010; Sanchez-Mora et al., 2015; Stergiakouli et al., 2012; Yang et al., 2013).

A dificuldade em se identificar genes de suscetibilidade e entender o papel destes, e suas variantes na etiologia do TDAH espelha na própria heterogeneidade do transtorno. Devido à grande complexidade da arquitetura genética implicada no padrão das doenças psiquiátricas e complexas. Apesar dos grandes avanços, os dados disponíveis na literatura, até o momento indicam

que a etiologia das particularidades do TDAH, ainda não está totalmente esclarecida.

No geral, as metanálises mais recentes na literatura (Cortese et al., 2016; Nigg et al., 2016) concordam na associação significativa entre TDAH e obesidade, entretanto, ao agrupar estudos entre idades e ambos os sexos, divergem. Por exemplo, conforme um estudo recente, realizado com dados do Inquérito Longitudinal Nacional da Saúde do Adolescente à Saúde do Adulto, foi relatado que pessoas com TDAH, incluindo homens e mulheres, quando apresentavam o subtipo predominante hiperativo—impulsivo estavam associados a um IMC significativamente maior, quando comparados a indivíduos sem TDAH. Enquanto, somente mulheres, estavam associadas ao maior risco de IMC, quando apresentavam o subtipo predominante desatento (Inoue, Howard, Stickley, Yazawa, & Gordon-Larsen, 2019).

Isso pode ser resultado dos diferentes subtipos do transtorno, de distúrbios mentais associados, além de uma grande variabilidade na gravidade, na persistência dos sintomas ao longo da vida e nas taxas de prevalência entre os sexos (Stergiakouli et al., 2012; Waldman & Gizer, 2006). Sabe-se que na infância o TDAH é aproximadamente duas vezes mais comum em meninos do que em meninas (G. Polanczyk & Jensen, 2008). A maior exteriorização dos sintomas hiperativos / impulsivos nos meninos, faz com que o TDAH se torne mais evidente, facilitando o diagnóstico. Ao contrário das meninas com TDAH, pois apresentam predomínio dos sintomas de desatenção, causando menos incômodo às famílias e à escola e sendo, portanto, menos encaminhadas ao tratamento (Biederman et al., 2004; Rohde & Halpern, 2004). Já na fase adulta, comumente as mulheres buscam mais assistência à saúde, o que, consequentemente, acaba refletindo em uma distribuição mais balanceada entre os sexos (Biederman et al., 2004).

Sabe-se que o TDAH é um transtorno extensivamente heterogêneo e a definição desse fenótipo é um assunto amplamente debatido na literatura. Os estudos apontam para um sistema poligênico multifatorial, onde grande parte da susceptibilidade ocorre devido a influências de diversas variantes de risco, cada uma com pequenos efeitos, interagindo através de seus efeitos aditivos e interativos (Biederman et al., 2004). Diante disso, é relativamente possível que em outras amostras os portadores possam ter diferido nas características e no

curso clínico, principalmente devido à alta prevalência da presença de comorbidades associadas, e da ampla heterogeneidade (Thapar, Langley, Owen, & O'Donovan, 2007). Inclusive, é provável que a heterogeneidade diminua o poder de detectar uma significativa associação genética, pois o resultado pode ocorrer devido a vários conjuntos de genes ou mecanismos genéticos, e tendo em vista que nossa amostra foi composta por indivíduos adultos, e crianças com múltiplas comorbidades associadas.

Mesmo que, a maioria dos estudos tenha utilizado critérios diagnósticos similares, é interessante notar, que vários aspectos da sintomatologia do TDAH possuem etiologias particulares sugerindo que amostras diferentes clinicamente podem evidenciar fatores etiológicos diversos (Tatiana Roman, Rohde, & Hutz, 2002). Portanto, sabe-se que muitas doenças complexas apresentam sobreposições em nível observacional, logo é possível que se correlacionem em nível genômico também, como já vem sendo demonstrado.

Evidências indicam que o balanço energético positivo pode estar associado às disfunções executivas concomitantes no Sistema Nervoso Central (SNC). Gerando alterações no sistema de recompensa, no comportamento alimentar e no padrão do sono. Dessa forma, tendo em vista o forte contribuinte genético, pode resultar consequências substanciais para o aumento de sobrepeso e obesidade em portadores de TDAH (Cortese et al., 2016).

Os resultados obtidos no estudo de associação deste trabalho, revelam associações nominalmente significativas para TDAH, para alelos de efeito protetivos e de risco em 5 SNPs próximos aos genes *CADM2*, *LRRNC6*, *MTCH2*, *FTO* e *GIPR*.

O “*Gene mass fat obesity*” (*FTO*) é um dos mais conhecidos na susceptibilidade à obesidade (Loos & Yeo, 2014). Em humanos, o *FTO* está localizado no cromossomo 16q12.2, sendo amplamente expresso em vários tecidos, mas é mais altamente expresso no cérebro, especialmente no hipotálamo. Ainda que, o local de ação deste gene no balanço energético não seja claro, foi visto que em estudos com camundongos, o *FTO* é expresso especialmente em altos níveis no centro do apetite, localizado no núcleo arqueado do hipotálamo (Tung et al., 2010). Na literatura, é visto que as variantes genéticas no primeiro íntron do *FTO* estão fortemente associadas à obesidade poligênica (Babenko, Babenko, Gamielien, & Markel, 2019). Recentemente um

estudo encontrou que o alelo A do SNP rs1558902 no gene *FTO* estava associado a obesidade infantil, após correção de Bonferroni, continuou se mantendo associado ao aumento dos níveis de leptina, sugerindo o componente neuronal deste polimorfismo (Fu et al., 2017).

Em nosso estudo, observamos que o alelo A do SNP rs1558902 no gene *FTO* fornece proteção para TDAH. Porém, o mesmo alelo parece aumentar o IMC em estudos de GWAS do IMC (Locke et al., 2015; Speliotes et al., 2010), ou ser de risco para desfechos relacionado a obesidade (Fu et al., 2017). Assim, a evidência encontrada em nosso estudo não corrobora com a hipótese de que a susceptibilidade a um maior IMC confira risco ao TDAH.

Outro gene que há forte evidência na literatura com correlações com a obesidade é o Receptor Acoplado à Proteína G para o PolipeptídeoInsulino-trópico dependente de glicose (*GIPR*). Em humanos, está localizado no cromossomo 19q13.32, é expresso em diversos tecidos, em especial nas células adiposas e pancreáticas, mas também no SNC. Em estudos *in vitro*, foi analisado a expressão *GIPR* no tecido adiposo humano, em indivíduos magros e obesos. Foi revelado que a sinalização *GIP* / *GIPR* é interrompida em estados de resistência à insulina, como por exemplo nos casos de obesidade (Killion et al., 2018).

No estudo de Qi e colaboradores (2012), o alelo T do SNP rs2287019 em *GIPR* foi associado a maiores reduções no peso corporal, glicemia e insulina em jejum, e HOMA-IR (Índice utilizado para avaliar resistência à insulina) em participantes dos grupos de dieta com baixo teor de gordura. Deste modo, como a inibição da sinalização mediada pelo *GIPR* pode prevenir a obesidade pela diminuição da glicemia, e consequentemente a melhora na sensibilidade a insulina (Killion et al., 2018) é provável que o alelo T da variante *GIPR* rs2287019 esteja associado com sinalização *GIPR* prejudicada, embora a funcionalidade desta variante não tenha sido esclarecida. Essas observações podem refletir o favor aditivo de possíveis efeitos da secreção de *GIP* pelo consumo de dietas gordurosas e a função *GIPR* comprometida às variações genéticas (Qi, Bray, Hu, Sacks, & Qi, 2012). No presente estudo, encontramos um risco maior para TDAH associado ao alelo T do SNP rs2287019. Entretanto, para os resultados do estudo GWAS do IMC (Locke et al., 2015), o alelo C estava associado com o risco para aumento de IMC. Sendo assim, nossos achados seguem em

contrapartida à hipótese de que susceptibilidade a maior IMC poderia conferir risco concomitante ao TDAH.

Outro achado interessante, é a Proteína neuronal de repetição rica em leucina 6C codificada pelo gene *LINGO2*. A família LINGO inclui *LINGO1-LINGO4*, e dentre estas, apenas *LINGO1* e *LINGO2* foram detectadas no cérebro de camundongos adultos, e parecem estar restritas no tecido neuronal. A proteína LINGO1 é conhecida por desempenhar um papel importante na plasticidade neural, e na integridade do neurônio dopaminérgico. As hipóteses para a ação molecular deste gene, se baseia que possivelmente as duas proteínas estimem funções semelhantes, dado o alto grau de homologia entre as proteínas *LINGO1* e *LINGO2* (61%) (Su, Chen, Chen, & Wu, 2012). Variações nesse gene já foram encontradas em diversas ancestralidades, em crianças latino-americanas, foi associado com obesidade poligênica (Abadi et al., 2016). Em crianças de ancestralidade europeia, foi associado a obesidade sindrômica, além disso, curiosamente foi relatado variantes neste gene, associado a distúrbios psiquiátricos, em idosos.

No estudo de Rask-Andersen e colaboradores (2015) foi analisado variantes comuns que estariam influenciando o ganho de peso na população idosa na Suécia, utilizando dados da Coorte de Investigação Prospectiva da Vasculatura em Idosos de Uppsala (Rask-Andersen, Almen, Lind, & Schioth, 2015). Foi encontrado que o alelo G no SNP rs10968576 estava associado ao risco para aumento de IMC. Assim como, no estudo de GWAS de IMC, também foi identificando que o mesmo alelo está associado ao risco para aumento de IMC (Locke et al., 2015). Em nosso estudo, encontramos que o alelo G é protetor para TDAH, logo em sentido oposto à ideia que a susceptibilidade ao maior IMC estaria associada também a conferir risco ao TDAH.

Outra associação positiva para TDAH que encontramos foi para o SNP rs13078960. Este polimorfismo está localizado em um íntron, próximo ao gene que codifica a Molécula de Adesão Celular 2 (*CADM2*). Esta, faz parte da família de moléculas de adesão neuronal, que são expressos em neurônios no cérebro em desenvolvimento e localizados em sinapses excitatórias e inibitórias (Fogel et al., 2007). Para tanto, é previsto que os complexos de adesão transsináptica organizem as sinapses em desenvolvimento, tendo em vista que as sinapses

são junções de células assimétricas com lados pré-sinápticos e pós-sinápticos precisamente justapostos (Fogel et al., 2007).

Estudos recentes descobriram que a variante de risco rs13078960 se associa ao aumento da expressão de *CADM2* no hipotálamo de indivíduos humanos. No mesmo estudo, ainda foi encontrado que a exclusão de *CADM2* em camundongos obesos (*Camd2* / *ob*) resultou em menor adiposidade, menores níveis sistêmicos de glicose, aumento na sensibilidade à insulina, na atividade locomotora, na taxa de gasto de energia e na temperatura corporal central (Yan et al., 2018). De acordo com estudos GWAS publicado nos últimos anos, é visto um componente genético compartilhado mostrando associações nominais significativas para variantes do gene *CADM2* associadas com o aumento de IMC bem como para TDAH (Albayrak et al., 2013; Clifton et al., 2018; Strawbridge et al., 2018)

Em específico, um estudo encontrou associação positiva para o aumento do IMC com o SNP rs13078960 interagindo com o estilo de vida. No estudo PROMIS, em uma de suas análises, foi testado os principais marcadores associados ao IMC para interações com atividade física. Foi detectado interações nominais para o locus rs13078960 com a frequência de atividade física dos indivíduos. Observou-se quando os indivíduos eram inativos, os 3 genótipos TT, TG e GG eram estáveis em relação ao IMC. Mas, o intrigante foi que quando os indivíduos eram moderadamente ativos, o resultado foi contraditório, pois o genótipo TG foi associado ao aumento de IMC, ao mesmo tempo que o GG foi associado a perda de peso. Contudo, em indivíduos ativos, fica evidente que o exercício físico regular afeta positivamente os indivíduos com os genótipos TT e TG. Isto pode ocorrer, pelo fato da composição molecular do gene *CADM2* ainda não ser compreendida, consequentemente, é difícil analisar até onde o gene pode interferir no ganho de peso (Ahmad et al., 2015).

Tomadas em conjunto, essas evidências demonstram que o *CADM2* desempenha um papel fundamental nos processos neurais, bem como pode ser um gene potencial envolvido no metabolismo energético. Uma vez que, no estudo do GIANT (Locke et al., 2015) identificou o alelo G do polimorfismo rs13078960 associado ao aumento do IMC, e em nosso trabalho este alelo foi protetor ao TDAH.

O último gene associado nominalmente ao TDAH em nosso estudo, é o Homólogo 2 do Portador Mitocondrial 2 (*MTCH2*). Ele é um repressor da fosforilação oxidativa mitocondrial (*OXPHOS*), também é membro da família SLC25 de transportadores nucleares que estão localizados na membrana mitocondrial interna. Os membros desta superfamília estão envolvidos em diversas vias metabólicas e funções celulares. Esse gene é altamente expresso em tecido adiposo branco e adipócitos, em vista disso, estudos encontraram a relação direta entre o SNP rs3817334 e a alteração na expressão do gene *MCTH2* no tecido adiposo subcutâneo (Speliotes et al., 2010)

Recentemente pesquisadores brasileiros (Buzaglo-Azriel et al., 2016) descobriram que os camundongos deficientes de *MCTH2* no músculo são protegidos contra indução de obesidade e hiperinsulinemia induzidas pela dieta, e demonstrando aumento do gasto energético. A eliminação do *MCTH2* muscular também mostra uma preferência pela utilização de carboidratos e aumento das mitocôndrias e enzimas glicolíticas. Assim, o gene *MCTH2* compartilha papéis importantes tanto na biologia muscular, como possivelmente no metabolismo. Em nosso estudo, observamos que o alelo T do SNP rs3817334 confere proteção para TDAH. O mesmo, também confere aumento de IMC no estudo de GWAS do GIANT (Locke et al., 2015). Diante disso, os estudos encontram medidas para o alelo de efeito T para risco de aumento de IMC (Graff et al., 2017; van Vliet-Ostaptchouk et al., 2013). Em contrapartida, mostrando direções opostas para as medidas de efeito que encontramos em nossos resultados para o TDAH, assim não sustentando a hipótese de que a susceptibilidade ao maior IMC confira risco ao TDAH.

Nossos resultados devem ser interpretados considerando algumas limitações. Para análises de associação baseadas em famílias, é necessário um grande número, e de diversas famílias para uma análise paramétrica. Consequentemente, é provável termos encontrado poucas associações devido ao reduzido número de indivíduos analisados, contribuindo para a redução do poder estatístico. Outra limitação se refere à ausência de dados de IMC na nossa amostra, o que nos impediu de verificar a associação entre os marcadores avaliados e o desfecho.

Por outro lado, o nosso estudo apresenta fortalezas. A estratificação da população também é um fator importante a ser relevado em estudos de

associação genética. Contudo, estudos baseados em famílias são robustos a esse tipo de viés e a nossa amostra apresenta alto componente de ancestralidade europeia. A escolha de polimorfismos foi baseada em análise genômica e o tema estudado é relativamente novo e pouco abordado na literatura.

Por fim, o presente estudo, não apresenta forte evidência da contribuição de marcadores genéticos de IMC na susceptibilidade genética ao TDAH. Entretanto, pudemos encontrar sugestões de associação, algumas na direção de efeito concordante e outras não. Esses resultados indicam que, individualmente, os polimorfismos podem ter um efeito pequeno. A replicação em amostras maiores e o emprego de abordagens analíticas que englobem o genoma completo, como escores de risco poligênico, ou associações baseadas em genes são alternativas que podem aumentar o conhecimento atual sobre a relação genética entre os fenótipos.

Referências

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-4. (4th ed) Washington, DC: American Psychiatric Association

American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Artmed

Abadi, A., Peralta-Romero, J., Suarez, F., Gomez-Zamudio, J., Burguete-Garcia, A. I., Cruz, M., & Meyre, D. (2016). Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children. *Obesity (Silver Spring)*, 24(9), 1989-1995. doi: 10.1002/oby.21590

Ahmad, S., Zhao, W., Renstrom, F., Rasheed, A., Samuel, M., Zaidi, M., . . . Saleheen, D. (2015). Physical activity, smoking, and genetic predisposition to obesity in people from Pakistan: the PROMIS study. *BMC Med Genet*, 16, 114. doi: 10.1186/s12881-015-0259-x

Albayrak, O., Putter, C., Volckmar, A. L., Cichon, S., Hoffmann, P., Nothen, M. M., . . . Hinney, A. (2013). Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B(4), 295-305. doi: 10.1002/ajmg.b.32144

Babenko, V., Babenko, R., Gamielien, J., & Markel, A. (2019). FTO haplotyping underlines high obesity risk for European populations. *BMC medical genomics*, 12(2), 46.

Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., Bober, M., & Cadogan, E. (2004). Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*, 55(7), 692-700. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.12.003

Bruxel, E. M., Salatino-Oliveira, A., Akutagava-Martins, G. C., Tovo-Rodrigues, L., Genro, J. P., Zeni, C. P., . . . Hutz, M. H. (2015). LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: a susceptibility and pharmacogenetic study. *Genes Brain Behav*, 14(5), 419-427. doi: 10.1111/gbb.12224

Buzaglo-Azriel, L., Kuperman, Y., Tsoory, M., Zaltsman, Y., Shachnai, L., Zaidman, S. L., . . . Gross, A. (2016). Loss of Muscle MTCH2 Increases Whole-Body Energy Utilization and Protects from Diet-Induced Obesity. *Cell Rep*, 14(7), 1602-1610. doi: 10.1016/j.celrep.2016.01.046

Carpena, M. X., Hutz, M. H., Salatino-Oliveira, A., Polanczyk, G. V., Zeni, C., Schmitz, M., . . . Tovo-Rodrigues, L. (2019). CLOCK Polymorphisms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Further Evidence Linking Sleep and Circadian Disturbances and ADHD. *Genes (Basel)*, 10(2). doi: 10.3390/genes10020088

Castellanos, F. X., & Acosta, M. T. (2002). [Syndrome of attention deficit with hyperactivity as the expression of an organic functional disorder]. *Rev Neurol*, 35(1), 1-11.

Chang, C. C., Chow, C. C., Tellier, L. C., Vattikuti, S., Purcell, S. M., & Lee, J. J. (2015). Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*, 4, 7. doi: 10.1186/s13742-015-0047-8

Clifton, E. A. D., Perry, J. R. B., Imamura, F., Lotta, L. A., Brage, S., Forouhi, N. G., . . . Day, F. R. (2018). Genome-wide association study for risk taking propensity indicates shared pathways with body mass index. *Communications Biology*, 1(1), 36. doi: 10.1038/s42003-018-0042-6

Cortese, S. (2019). The Association between ADHD and Obesity: Intriguing, Progressively More Investigated, but Still Puzzling. *Brain Sci*, 9(10). doi: 10.3390/brainsci9100256

Cortese, S., Moreira-Maia, C. R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L. A., & Faraone, S. V. (2016). Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, 173(1), 34-43. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020266

Cortese, S., & Vincenzi, B. (2012). Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Curr Top Behav Neurosci*, 9, 199-218. doi: 10.1007/7854_2011_154

Costa, D. S., de Paula, J. J., Malloy-Diniz, L. F., Romano-Silva, M. A., & Miranda, D. M. (2018). Parent SNAP-IV rating of attention-deficit/hyperactivity disorder: accuracy in a clinical sample of ADHD, validity, and reliability in a Brazilian sample. *J Pediatr (Rio J)*. doi: 10.1016/j.jped.2018.06.014

Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., . . . Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*, 51(1), 63-75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7

Ebejer, J. L., Duffy, D. L., van der Werf, J., Wright, M. J., Montgomery, G., Gillespie, N. A., . . . Medland, S. E. (2013). Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet*, 16(2), 560-574. doi: 10.1017/thg.2013.12

Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 159-180. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.004

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024

Fogel, A. I., Akins, M. R., Krupp, A. J., Stagi, M., Stein, V., & Biederer, T. (2007). SynCAMs organize synapses through heterophilic adhesion. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12516-12530.

- Fu, J., Li, G., Li, L., Yin, J., Cheng, H., Han, L., . . . Mi, J. (2017). The role of established East Asian obesity-related loci on pediatric leptin levels highlights a neuronal influence on body weight regulation in Chinese children and adolescents: the BCAMS study. *Oncotarget*, 8(55), 93593-93607. doi: 10.18632/oncotarget.20547
- Graff, M., North, K. E., Richardson, A. S., Young, K. L., Mazul, A. L., Highland, H. M., . . . Gordon-Larsen, P. (2017). BMI loci and longitudinal BMI from adolescence to young adulthood in an ethnically diverse cohort. *Int J Obes (Lond)*, 41(5), 759-768. doi: 10.1038/ijo.2016.233
- Hinney, A., Scherag, A., Jarick, I., Albayrak, O., Putter, C., Pechlivanis, S., . . . Hebebrand, J. (2011). Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B(8), 888-897. doi: 10.1002/ajmg.b.31246
- Inoue, Y., Howard, A. G., Stickley, A., Yazawa, A., & Gordon-Larsen, P. (2019). Sex and racial/ethnic differences in the association between childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes and body mass index in the transition from adolescence to adulthood in the United States. *Pediatr Obes*, 14(5), e12498. doi: 10.1111/ijpo.12498
- Killion, E. A., Wang, J., Yie, J., Shi, S. D., Bates, D., Min, X., . . . Lloyd, D. J. (2018). Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci Transl Med*, 10(472). doi: 10.1126/scitranslmed.aat3392
- Lahiri, D. K., & Nurnberger, J. I., Jr. (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*, 19(19), 5444. doi: 10.1093/nar/19.19.5444
- Lesch, K. P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Roser, C., Nguyen, T. T., . . . Jacob, C. (2008). Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm (Vienna)*, 115(11), 1573-1585. doi: 10.1007/s00702-008-0119-3
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., . . . Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206. doi: 10.1038/nature14177
- Loos, R. J., & Yeo, G. S. (2014). The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*, 10(1), 51-61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227
- Martins-Silva, T., Vaz, J. D. S., Hutz, M. H., Salatino-Oliveira, A., Genro, J. P., Hartwig, F. P., . . . Tovo-Rodrigues, L. (2019). Assessing causality in the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a Mendelian randomization study. *Int J Obes (Lond)*. doi: 10.1038/s41366-019-0346-8

- McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., Yang, M., Del'Homme, M., Lynn, D. E., & Loo, S. (2005). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*, 162(9), 1621-1627. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1621
- Mick, E., Todorov, A., Smalley, S., Hu, X., Loo, S., Todd, R. D., . . . Faraone, S. V. (2010). Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(9), 898-905 e893. doi: 10.1016/j.jaac.2010.02.014
- Neale, B. M., Lasky-Su, J., Anney, R., Franke, B., Zhou, K., Maller, J. B., . . . Banaschewski, T. (2008). Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(8), 1337-1344.
- Neale, B. M., Medland, S. E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K. P., . . . Nelson, S. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(9), 884-897. doi: 10.1016/j.jaac.2010.06.008
- Network, T. A. M. G. (2000). Collaborative possibilities for molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder: Report from an international conference. *American Journal of Medical Genetics*, 96(3), 251-257. doi: 10.1002/1096-8628(20000612)96:3<251::aid-ajmg3>3.0.co;2-i
- Nigg, J. T., Johnstone, J. M., Musser, E. D., Long, H. G., Willoughby, M. T., & Shannon, J. (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 43, 67-79. doi: 10.1016/j.cpr.2015.11.005
- Polanczyk, G., & Jensen, P. (2008). Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(2), 245-260, vii. doi: 10.1016/j.chc.2007.11.006
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*, 43(2), 434-442. doi: 10.1093/ije/dyt261
- Qi, Q., Bray, G. A., Hu, F. B., Sacks, F. M., & Qi, L. (2012). Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*, 95(2), 506-513. doi: 10.3945/ajcn.111.025270
- Rask-Andersen, M., Almen, M. S., Lind, L., & Schioth, H. B. (2015). Association of the LINGO2-related SNP rs10968576 with body mass in a cohort of elderly Swedes. *Mol Genet Genomics*, 290(4), 1485-1491. doi: 10.1007/s00438-015-1009-7

Rohde, L. A., & Halpern, R. (2004). Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *Jornal de Pediatria*, 80, 61-70.

Roman, T., Rohde, L. A. P., & Hutz, M. H. (2002). Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Revista brasileira de psiquiatria= Brazilian journal of psychiatry*. São Paulo, SP. Vol. 24, n. 4 (out. 2002), p. 196-201.

Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2001). Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*, 105(5), 471-478. doi: 10.1002/ajmg.1408

Rubia, K., Taylor, E., Smith, A. B., Oksanen, H., Overmeyer, S., & Newman, S. (2001). Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 179, 138-143. doi: 10.1192/bjp.179.2.138

Salatino-Oliveira, A., Genro, J. P., Chazan, R., Zeni, C., Schmitz, M., Polanczyk, G., . . . Hutz, M. H. (2012). Association study of GIT1 gene with attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian children and adolescents. *Genes Brain Behav*, 11(7), 864-868. doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00835.x

Sanchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Corrales, M., Garcia-Martinez, I., Nogueira, M., . . . Ribases, M. (2015). Case-control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 915-926. doi: 10.1038/npp.2014.267

Schwender, H., Taub, M. A., Beaty, T. H., Marazita, M. L., & Ruczinski, I. (2012). Rapid testing of SNPs and gene-environment interactions in case-parent trio data based on exact analytic parameter estimation. *Biometrics*, 68(3), 766-773. doi: 10.1111/j.1541-0420.2011.01713.x

Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., . . . Mägi, R. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937.

Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., Hawi, Z., . . . Thapar, A. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*, 169(2), 186-194. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11040551

Strawbridge, R. J., Ward, J., Cullen, B., Tunbridge, E. M., Hartz, S., Bierut, L., . . . Smith, D. J. (2018). Genome-wide analysis of self-reported risk-taking behaviour and cross-disorder genetic correlations in the UK Biobank cohort. *Transl Psychiatry*, 8(1), 39. doi: 10.1038/s41398-017-0079-1

Su, F.-C., Chen, C.-M., Chen, Y.-C., & Wu, Y.-R. (2012). LINGO-2 polymorphism and the risk of Parkinson's disease in Taiwan.

Parkinsonism & Related Disorders, 18(5), 609-611. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.013

Tung, Y. C., Ayuso, E., Shan, X., Bosch, F., O'Rahilly, S., Coll, A. P., & Yeo, G. S. (2010). Hypothalamic-specific manipulation of *Fto*, the ortholog of the human obesity gene *FTO*, affects food intake in rats. *PLoS One*, 5(1), e8771. doi: 10.1371/journal.pone.0008771

van de Glind, G., Konstenius, M., Koeter, M. W. J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Carpentier, P. J., Kaye, S., . . . van den Brink, W. (2014). Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend*, 134, 158-166. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.09.026

van Vliet-Ostaptchouk, J. V., den Hoed, M., Luan, J., Zhao, J. H., Ong, K. K., van der Most, P. J., . . . Loos, R. J. (2013). Pleiotropic effects of obesity-susceptibility loci on metabolic traits: a meta-analysis of up to 37,874 individuals. *Diabetologia*, 56(10), 2134-2146. doi: 10.1007/s00125-013-2985-y

Waldman, I. D., & Gizer, I. R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*, 26(4), 396-432. doi: 10.1016/j.cpr.2006.01.007

Yan, X., Wang, Z., Schmidt, V., Gauert, A., Willnow, T. E., Heinig, M., & Poy, M. N. (2018). *Cadm2* regulates body weight and energy homeostasis in mice. *Molecular metabolism*, 8, 180-188.

Yang, L., Neale, B. M., Liu, L., Lee, S. H., Wray, N. R., Ji, N., . . . Wang, Y. (2013). Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B(5), 419-430. doi: 10.1002/ajmg.b.32169

Tabela 1. Caracterização dos casos da amostra, segundo variáveis demográficas, apresentações de TDAH e comorbidades.

	Variável (N =259)	Média (Desvio Padrão)
Características Demográficas		
Idade (anos), média (DP)	259	10,42 (3,2)
QI, média (DP)	255	93,52 (13,1)
Sexo, N masculino (%)	259	198 (76,1)
Cor da pele	259	
Branco, N (%)		216 (83,4)
Castanho ou preto, N (%)		43 (16,6)
Apresentações de TDAH	259	
Desatento, N (%)		144 (44,0)
Hiperativo, N (%)		13 (5,0)
Combinado, N (%)		122 (47,1)
Sublimiar, N (%)		10 (3,9)
Comorbidades	259	
Transtorno de Conduta, N (%)	258	36 (13,9)
T. Desafiante de Oposição, N (%)	258	92 (35,5)
Transtornos do humor, N (%)	241	23 (8,9)
Transtorno de ansiedade, N (%)	241	72 (27,8)

Tabela 2. Resultados para análises de associação dos marcadores genéticos associados ao IMC á susceptibilidade genética do TDAH.

SNP	Gene	CHR	PB	A1	A2	HWE	FRQ A1	OR	IC (95%)	p
rs657452	<i>AGBL4</i>	1	49589847	A	G	1	0,393	1,08	0,84-1,40	0,562
rs11583200	<i>ELAVL4</i>	1	50559820	C	T	0,369	0,423	0,98	0,77-1,24	0,853
rs3101336	<i>NEGR1</i>	1	72751185	A	G	0,845	0,326	0,89	0,69-1,16	0,391
rs12566985	<i>FPGT-TNNI3K</i>	1	75002193	C	T	0,594	0,463	0,91	0,72-1,17	0,465
rs12401738	<i>FUBP1; USP33</i>	1	78446761	A	G	0,820	0,276	1,15	0,87-1,53	0,320
rs11165643	<i>PTBP2</i>	1	96924097	C	T	1	0,426	0,85	0,66-1,09	0,188
rs17024393	<i>GNAT2; AMPD2</i>	1	110154688	C	T	1	0,023	0,75	0,35-1,59	0,439
rs543874	<i>SEC16B</i>	1	177889480	G	A	0,791	0,209	1,01	0,75-1,37	0,939
rs2820292	<i>NAVI</i>	1	201784287	C	A	0,075	0,500	1,03	0,79-1,33	0,844
rs13021737	<i>GNPDA2; GABRG1</i>	1	632348	A	G	0,565	0,116	0,75	0,52-1,09	0,129
rs10182181	<i>NCOA1 SH2B; APOBR</i>	2	25150296	G	A	0,063	0,490	1,02	0,79-1,32	0,896
rs11126666	<i>KCNK3</i>	2	26928811	A	G	0,807	0,239	1,04	0,78-1,39	0,771
rs1016287	<i>LINC01122</i>	2	59305625	T	C	0,517	0,278	0,96	0,74-1,26	0,785
rs11688816	<i>EHBP1</i>	2	63053048	G	A	0,597	0,483	0,95	0,75-1,21	0,668
rs2121279	<i>LRP1B</i>	2	143043285	T	C	0,766	0,074	0,81	0,52-1,27	0,357
rs1528435	<i>UBE2E3</i>	2	181550962	C	T	0,388	0,366	1,03	0,79-1,34	0,818
rs7599312	<i>ERBB4</i>	2	213413231	A	G	0,908	0,278	1,28	0,96-1,69	0,088
rs6804842	<i>RARB</i>	3	25106437	A	G	0,791	0,483	1,22	0,95-1,56	0,117
rs2365389	<i>FHIT</i>	3	61236462	T	C	0,477	0,448	0,83	0,65-1,07	0,156
rs3849570	<i>GBE1</i>	3	81792112	A	C	0,368	0,344	1,19	0,91-1,56	0,198

rs13078960	CADM2	3	85807590	G	T	0,097	0,134	0,71	0,51-0,99	0,041
rs16851483	RASA2	3	141275436	T	G	0,378	0,116	1,07	0,72-1,59	0,745
rs1516725	E7V5	3	185824004	T	C	0,522	0,112	0,88	0,60-1,30	0,534
rs10938397	SEC16B	4	45182527	G	A	0,061	0,421	0,89	0,69-1,15	0,359
rs17001654	NUP54; SCARB2	4	77129568	G	C	0,885	0,194	1,04	0,76-1,43	0,788
rs13107325	PTBP2	4	103188709	T	C	0,749	0,070	0,89	0,56-1,42	0,635
rs2112347	POC5; HMGCR; COL4A3BP	5	75015242	G	T	0,144	0,336	0,94	0,73-1,20	0,613
rs205262	C6orf106; SNRPC	6	34563164	G	A	0,835	0,314	1,09	0,84-1,43	0,511
rs2207139	TFAP2B	6	50845490	G	A	0,77	0,176	0,91	0,67-1,25	0,575
rs9400239	FOXO3; HSS00296402	6	108977663	T	C	1	0,335	0,90	0,70-1,17	0,422
rs13191362	PARK	6	163033350	G	A	0,465	0,106	1,08	0,72-1,60	0,715
rs1167827	HIP1; PMS2L3; PMS2P5; WBSCR16	7	75163169	A	G	0,858	0,429	0,99	0,78-1,27	0,950
rs17405819	HNF4G	8	76806584	C	T	0,602	0,299	0,97	0,75-1,27	0,841
rs2033732	RALYL	8	85079709	T	C	0,148	0,214	1,02	0,78-1,36	0,883
rs4740619	C9orf93	9	15634326	C	T	0,789	0,475	1,18	0,92-1,51	0,204
rs10968576	LINGO2	9	28414339	G	A	0,905	0,212	0,74	0,56-0,99	0,043
rs6477694	EPB41L4B; C9orf4	9	111932342	C	T	0,698	0,342	0,95	0,73-1,30	0,692
rs1928295	TLR4	9	120378483	C	T	0,421	0,431	0,96	0,76-1,23	0,758
rs7899106	GRIDI	10	87410904	G	A	0,130	0,060	1,48	0,85-2,56	0,168

rs11191560	NT5C2; CYP17A1; SFXN2	10	104869038	C	T	0,469	0,11	1,18	0,79-1,75	0,420
rs7903146	TCF7L2	10	114758349	T	C	0,555	0,311	0,80	0,62-1,03	0,081
rs4256980	TRIM66; TUB	11	8673939	C	G	0,854	0,378	0,86	0,67-1,11	0,249
rs11030104	BDAF	11	27684517	G	A	0,021	0,196	1,08	0,80-1,45	0,630
rs2176598	HSD17B12	11	43864278	T	C	0,500	0,365	1,13	0,87-1,47	0,354
rs3817334	CELF1; MTCH2	11	47650993	T	C	0,648	0,369	0,75	0,59-0,96	0,025
rs12286929	CADMI	11	115022404	A	G	0,291	0,477	0,91	0,71-1,17	0,444
rs7138803	BCDIN3D; FAIM2 ADCY3; POMC	12	50247468	A	G	0,843	0,322	0,93	0,72-1,21	0,595
rs11057405	CLIP1	12	122781897	A	G	1	0,044	1,23	0,65-2,32	0,520
rs12429545	OLFM4	13	54102206	A	G	0,861	0,147	1,03	0,73-1,46	0,859
rs10132280	STXBPN6	14	25928179	A	C	0,074	0,344	1,01	0,79-1,30	0,914
rs12885454	PRKDI	14	29736838	A	C	0,680	0,321	1,12	0,86-1,45	0,407
rs11847697	PRKD1	14	30515112	T	C	0,714	0,062	0,91	0,55-1,50	0,699
rs7141420	NRXN3	14	79899454	C	T	0,087	0,429	0,99	0,76-1,28	0,919
rs3736485	SCG3; DMXL2	15	51748610	A	G	0,929	0,480	1,06	0,83-1,36	0,645
rs16951275	M4P2K5; LBXCOR1 MTCH2; C1QTNF4; SPI1	15	68077168	C	T	1	0,344	1,25	0,96-1,63	0,097
rs758747	NLRC3	16	3627358	T	C	0,150	0,300	0,91	0,71-1,18	0,474
rs12446632	GPRC5B; IQCK	16	19935389	A	G	0,376	0,110	0,96	0,65-1,43	0,840
rs2650492	SBKI; APOBR	16	28333411	A	G	0,674	0,193	0,992	0,73-1,34	0,938

rs3888190	<i>TUFM</i>	16	28889486	A	C	0,184	0,372	1,03	0,81-1,32	0,789
rs9925964	<i>KAT8; ZNF646; VKORC1; ZNF668; STX1B; FBXL19</i>	16	31129895	G	A	0,355	0,372	0,86	0,66-1,11	0,235
rs1558902	<i>FTO</i>	16	53803574	A	T	0,437	0,322	0,76	0,59-0,84	0,037
rs1000940	<i>RABEP1</i>	17	5283252	G	A	0,140	0,300	1,01	0,78-1,31	0,947
rs12940622	<i>RPTOR</i>	17	78615571	A	G	0,272	0,398	0,99	0,77-1,28	0,948
rs1808579	<i>NPC1; C18orf8</i>	18	21104888	T	C	0,538	0,481	0,96	0,75-1,22	0,712
rs7243357	<i>GRP</i>	18	56883319	G	T	0,151	0,175	1,07	0,78-1,48	0,665
rs6567160	<i>MC4R</i>	18	57829135	C	T	1	0,207	1,12	0,83-1,53	0,443
rs17724992	<i>GDF15; PGPEP1</i>	19	18454825	G	A	0,483	0,259	1,10	0,83-1,47	0,511
rs29941	<i>KCTD15</i>	19	34309532	A	G	0,359	0,290	0,80	0,62-1,04	0,089
rs2075650	<i>TOMM40; APOE; APOC1</i>	19	45395619	G	A	0,485	0,154	1,13	0,80-1,58	0,489
rs2287019	<i>GIPR</i>	19	46202172	T	C	0,437	0,197	1,52	1,09-2,13	0,015
rs3810291	<i>ZC3H4</i>	19	47569003	G	A	0,786	0,417	1,02	0,80-1,30	0,900

Regressão logística considerando os probandos e design de pseudo controle (N = 259 casos e 259 pseudo controles). SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único; CHR: Cromossomo; PB: Pares de base; A1: Alelo de menor frequência, com base em todas as frequências da amostra; A2: Alelo de maior frequência; HWE: Equilíbrio de Hardy-Weinberg (*valor p*); FREQ A1: Frequência do alelo de efeito; OR: Odds Ratio; IC(95%): Intervalo de confiança; Valor *p*.

