

Associação entre o polimorfismo *DRD4* 120pb e uso de substâncias entre adultos com TDAH



Cristina Winkler^{1,2}, Bruna Santos da Silva², Djenifer B. Kappel, Claiton Henrique Dotto Bau² (Orientador)

¹ Ciências Biológicas, UFRGS (cris.winkler@gmail.com.br)

² Departamento de Genética, UFRGS

Introdução

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por sintomas persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade, com prevalência estimada em 2,5 a 4,4% em adultos. Indivíduos com este transtorno apresentam altas taxas de comorbidades psiquiátricas, sugerindo rotas etiológicas compartilhadas. Dentre elas, destaca-se o Transtorno por Uso de Substâncias (TUS), que afeta cerca de 15% dos adultos com TDAH. A susceptibilidade ao TDAH apresenta um forte componente genético, com herdabilidade estimada em torno de 80%, sendo que alterações na neurotransmissão de dopamina estão entre as suas principais teorias fisiopatológicas.

A duplicação em tandem de 120pb, localizada na região promotora do gene que codifica o receptor de dopamina D4 (*DRD4*; **Figura 1**), parece influenciar suas taxas de transcrição, em que o alelo longo (L) de 240pb leva a uma menor atividade transcricional do que o alelo curto (S) de 120pb. É possível que essa alteração regulatória influencie mecanismos relacionados à etiologia do TDAH. No entanto, uma metanálise feita por Gizer et al. (2009) com estudos em crianças não demonstra associação significativa desse polimorfismo com o TDAH, evidenciando, porém, significativa heterogeneidade de *odds ratios* (ORs) entre as amostras analisadas. Isso pode ser resultado da utilização de amostras clinicamente diferentes, por exemplo, em relação ao perfil de comorbidades. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar os efeitos da duplicação em tandem de 120pb do gene *DRD4* na susceptibilidade ao TDAH e comorbidades associadas.

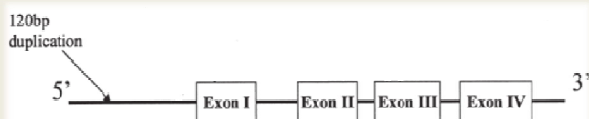
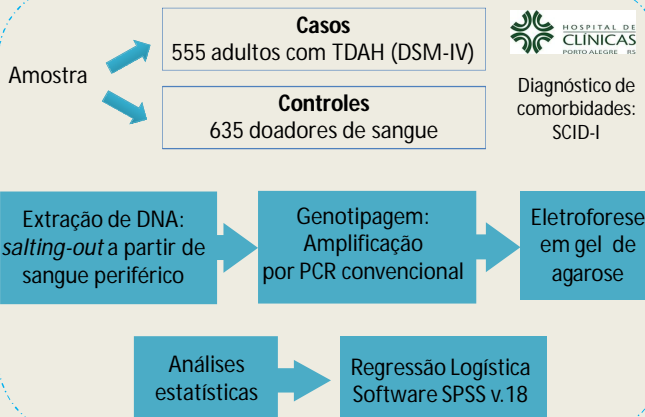


Figura 1: Representação esquemática do gene *DRD4*, mostrando a localização da duplicação em tandem de 120pb.

Adaptado de: Paterson et al., *Neuropsychopharmacology*, 1999.

Material e métodos



Diagnóstico de comorbidades: SCID-I

Resultados e discussão

Em relação à susceptibilidade ao TDAH, não houve diferença estatisticamente significativa na frequência dos genótipos entre casos e controles ($p=0.669$; $OR=0.948$; **Tabela 1**). Ao avaliar comorbidades associadas, em análise restrita aos indivíduos com TDAH, foi observado que portadores do alelo curto (S) apresentam maior risco de desenvolver TUS do que homocigotos para o alelo longo (LL) ($p=0.023$; $OR=1.679$; **Tabela 2**). O efeito observado parece estar relacionado ao abuso ou dependência de substâncias não-álcool ($p=0.01$; $OR=2.085$), considerando que não há diferença significativa para abuso ou dependência de álcool ($p=0.150$; $OR=1.444$), ou uso de nicotina ($p=0.385$; $OR=1.167$) quando avaliados isoladamente (**Tabela 2**). Os resultados deste estudo corroboram relatos prévios implicando genes do sistema dopaminérgico, inclusive o próprio polimorfismo estudado, no TUS. Se replicado, este resultado pode explicar a heterogeneidade de ORs em estudos prévios envolvendo este polimorfismo no TDAH.

Tabela 1. Associação entre o polimorfismo de duplicação em tandem de 120pb e TDAH.

Genótipo	Casos (N/%)	Controles (N/%)	OR (IC 95%)	Valor P*
LL	345 (62,2)	395 (62,2)	0.948	0.669
SS+SL	210 (37,8)	240 (37,8)	(0.743-1.210)	

*Sexo e TUS foram utilizados como covariáveis.

Tabela 2. Associação entre o polimorfismo de duplicação em tandem de 120pb e comorbidades em indivíduos com TDAH (n = 555).

Comorbidade	N (%)	OR _(IC 95%)	Valor P*
TUS ^a	103 (18,6%)	1.679 (1.074 – 2.625)	0.023
Abuso /dependência de substância não-álcool	58 (10,45%)	2.085 (1.195 – 3.638)	0.010
Abuso /dependência de álcool	76 (13,7%)	1.444 (0.876 – 2.381)	0.150
Uso nicotina	240 (43,2%)	1.167 (0.824 – 1.652)	0.385

*Sexo foi utilizado como covariável.

^aSem incluir uso de nicotina

Perspectivas

Verificar a relação desse polimorfismo em análises de interações com outros genes dopaminérgicos no TDAH, bem como replicar os achados em uma amostra de usuários de crack.