

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**Genética e neuroimagem no TDAH e fenótipos
relacionados**

RENATA BASSO CUPERTINO

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Co-orientadora: Prof. Dra. Barbara Franke

Porto Alegre

Dezembro 2019

Instituições e Fontes Financiadoras

Este trabalho foi desenvolvido principalmente no Laboratório de Genética Humana Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Para a realização desse trabalho, o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - CNPq/MS/SCTIE/DECIT nº 26/2014) também foi de suma importância e possibilitou a aquisição de imagens cerebrais dos pacientes.

Parte dessa Tese foi desenvolvida no *Radboud Medical Center (Radboudumc)* e *Donders Institute for Brain and Cognition*, em Nijmegen, na Holanda (fomentado pelo Programa de Doutorado Sanduíche CAPES PDSE Processo nº 27/2017 – 6 meses, e pela *International Brain Research Organization (IBRO)* através do programa *IBRO LARC Exchange Fellowships* – 1 mês).

Esse trabalho também contou com a colaboração do laboratório de neurociência cognitiva do desenvolvimento da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Agradecimentos

Tenho muito a agradecer a todos que de alguma forma fizeram parte desse crescimento comigo. Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador, **Claiton**, pela ajuda, disponibilidade e confiança que sempre demonstrou em mim. Foi uma jornada que começou ainda na graduação e que só tenho a agradecer.

Aos colegas e amigos do laboratório (nossa “matilha”). À **Nina** que faz parte de muito que eu sou hoje, amiga e inspiração para mim. À **Jaque** e à **Djeni**, outra companheira de choros e risos nessa jornada, por toda a ajuda no trabalho e na vida. À **Bruna**, parceira de trabalho, de churrasco e cerveja. Ao **Diego**, comigo desde o início, ainda na graduação, mais uma inspiração a ser seguida. À **Duda**, essencial na execução desse projeto, sempre pronta pra ajudar. À **Diana**, sempre disposta a ajudar, pelos diversos e-mails que me mandou com arquivos ou anotações esquecidas. À **Cibele**, que participou do início ao fim desse trabalho comigo, me apoiando e ajudando sempre, não tenho palavras para agradecer! Aos mais recentes integrantes, **Pamela**, **Robson** e **Eduarda**.

A todos os membros do **PRODAH**, na coleta de dados, discussões dos dados, que propiciam esse trabalho. Em especial ao **Eugenio** e ao **Vitola**, com discussões e análises incessáveis e fundamental contribuição.

À minha coorientadora, **Barbara**, e todos os que me acolheram e ajudaram durante minha estada na Holanda. Em especial à **Emma**, por todo o apoio e ensinamentos. Aos amigos que essa experiência me proporcionou, **Louise**, **Karine**, **Rafael**, **Zsofie**.

Ao **PPGBM** e todas instituições que possibilitaram esse trabalho.

Porque mesmo o trabalho exige momentos de descontração, aos “polônicos”, que me acolheram no grupo e tornaram esses anos mais leves, com muita dança e risadas. Dziękuję Ci!

À **família** que sempre me apoiou de todas as formas possíveis. As meus pais, **Kátia** e **Chê**, que propiciaram que eu chegasse até aqui, me apoiando e incentivando, entendendo minhas ausências e meus desesperos e celebrando comigo todas conquistas. Aos meus irmãos, **Júlia** e **Pedro**, que mesmo que não sempre próximos sei que posso contar.

Aos participantes que fizeram esse trabalho possível doando um pouco do seu tempo e paciência.

A todos, o meu MUITO OBRIGADA, foi uma caminhada longa na qual vocês foram essenciais! Vocês são incríveis!

*“Se eu vi mais longe,
Foi por estar no ombro de gigantes”
Isaac Newton*

Sumário

Lista de Abreviaturas	9
Lista de Figuras e Tabelas	12
Resumo	13
Abstract	14
Capítulo I	
Introdução Geral	15
1. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).....	16
1.1 TDAH ao longo da vida	20
1.2 Neurobiologia do TDAH	24
1.2.1 Aspectos cerebrais do TDAH	24
1.2.2 Aspectos genéticos do TDAH	30
1.2.3 Ligando bases genéticas a aspectos cerebrais	32
2. Etiologia compartilhada entre os transtornos psiquiátricos.....	35
Capítulo II	
Justificativa e Objetivos	38
3. Justificativa	39
4. Objetivos	40
4.1 Objetivo Geral	40
4.2 Objetivos Específicos	40
Capítulo III	
5. Reduced Fronto-striatal Volume in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Two Cohorts Across the Lifespan.....	41
Capítulo IV	
6. The broad <i>SYT1</i> role in psychiatry disorders in light of neuroimaging: a DTI study in adults with ADHD	80
Capítulo V	
7. The Association Between <i>SYT1</i> -rs2251214 and Cocaine Use Disorder Further Supports Its Role in Psychiatry	125
Capítulo VI	
8. Fatores genéticos e de neuroimagem envolvidos na remissão e persistência do TDAH em adultos	132

Capítulo VII

9. Dados complementares.....	150
Alterações na integridade microestrutural da substância branca em transtornos psiquiátricos.....	151
9.1 No TDAH.....	138
9.2 No transtorno por uso de cocaína/crack.....	166

Capítulo VIII

Discussão geral.....	170
Referências Bibliográficas.....	176
10. Produções científicas adicionais e Premiações.....	199
10.1 Produção científica relacionadas a tese.....	200
10.1.1 SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond.....	200
10.1.2 Replicated association of Synaptotagmin (SYT1) with ADHD and its broader influence in externalizing behaviors.....	201
10.1.3 Methylphenidate Alters Functional Connectivity of Default Mode Network in Drug-Naïve Male Adults With ADHD.....	202
10.1.4 Association between cognitive performance and <i>SYT1</i> -rs2251214 among women with cocaine use disorder.....	203
10.2 Produção científica não relacionadas ao tema da tese.....	204
10.2.1 NOS1 and SNAP25 polymorphisms are associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults but not in children.....	204
10.2.2 Pleiotropic effects of Chr15q25 nicotinic gene cluster and the relationship between smoking, cognition and ADHD.....	205
10.2.3 Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status.....	206
10.2.4 Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women.....	207
10.2.5 Exocytosis-related genes and response to methylphenidate treatment in adults with ADHD.....	208
10.2.6 Further replication of the synergistic interaction between LPHN3 and the NTAD gene cluster on ADHD and its clinical course throughout adulthood.....	209
10.2.7 Evidence of sexual dimorphism of HTR1B gene on major adult ADHD comorbidities.....	210
10.2.8 Effects of DRD2 splicing-regulatory polymorphism and DRD4 48 bp VNTR on	

crack cocaine addiction.....	211
10.2.9 The Role of Gene Encoding Variation of <i>DRD4</i> in the Relationship between Inattention and Seasonal Daylight	212
10.3 ECIP Travel Award – WCPG 2017.....	213
11. Anexos.....	214
11.1 Termos de consentimento aprovado – Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde – HCPA.....	214
11.2 Aprovação – Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde – HCPA.....	220
11.3 Aprovação – Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS	221
11.4 Certificado de Qualidade Ressonância Magnética	222

Lista de Abreviaturas

AD – *Axial diffusivity* (difusividade axial)

ATR - *Anterior Thalamic Radiation*

BAIAP2 - *Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2*

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

BOLD - *Blood-Oxygen-Level-Dependent*

COMT – Catecol O-metiltransferase

CHARGE – *Cohorts of Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*

CPF – *Córtex Pré-Frontal*

CING - *Dorsal cingulate gyrus*

CST - *Corticospinal tract*

DMN – *Default Mode Network*

DRD4 – Receptor de dopamina D4

DRD5 - Receptor de dopamina D5

DSM – *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)

DTI– *Diffusion Tensor Imaging* (Imagem por tensor de difusão)

DUSP6 - *Dual specificity phosphatase 6*

ENIGMA - *Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis*

FA – *Fractional Anisotropy* (Anisotropia fracionada)

FOXP2 - *Forkhead box P2*

FOV – *Field of View*

FSL - *FMRIB Software Library*

GRAPPA - *GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition*

GWAS - *Genome-wide association studies* (Estudo de associação por varredura genômica)

HTR1B – Receptor de serotonina 1B

HIPPCING - *Ventral cingulate gyrus*

ICV – *Intracranial volume* (volume total intracraniano)

IFOF - *Inferior longitudinal fasciculus*

ILF - *Inferior longitudinal fasciculus*

IMpACT - *International Multi-centre persistent ADHD CollaboraTion*

JHU - John Hopkins University

LINC00461 - *Long intergenic non-protein coding RNA 461*)

MD –*Medial diffusivity* (Difusividade média)

MEF2C - *Myocyte enhancer factor 2C*

MPRAGE - *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Recalled Echo*

NIMH - *National Institute of Mental Health*

PRODAH-A - divisão de adultos do Programa de Déficit de Atenção-Hiperatividade

PRS – *Poligenic Risk Score* (Escore de risco poligênico)

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RD – *Radial diffusivity* (Difusividade radial)

RDoc - *Research Domain Criteria Initiative*

Ricopili - *Rapid Imputation and COmputational PIpeLIne*

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROI – *Region of interest* (Região de interesse)

SEM6AD - *Semaphorin 6D*

SLC6A3 - Solute Carrier Family 6 Member 3 / Transportador de dopamina

SLC6A4/5HTT – Solute Carrier Family 6 Member 4 / Transportador de serotonina

SLF - *Superior longitudinal fasciculus*

SLFTEMP - *Temporal part of superior longitudinal fasciculus*

SNAP25 - *Synaptosomal-associated protein 25*

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

ST3GAL3 - ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sia

TBSS – *Trac-Based Spatial Statistics*

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TFCE - *Threshold free cluster enhancement*

TUS – Transtorno por Uso de Substâncias

UF - *Uncinate fasciculus*

VNTR - *Variable Number Tandem Repeats* (variante de repetição em tandem)

Lista de Figuras e Tabelas

Tabela 1. Sintomas do TDAH de acordo com a quinta versão do DSM (DSM-5).

Tabela 2. Tabela descritiva considerando os três tempos de avaliação (n = 146).

Tabela 3. Associação de medidas de neuroimagem com o diagnóstico atual.

Figura 1. Fluxograma dos participantes na terceira avaliação (T3).

Figura 2. Trajetórias de TDAH nas três avaliações.

Figura 3. Plots representando as diferenças entre os grupos avaliados.

Figura 4. Análises TBSS mostrando uma tendência de interação entre sexo e diagnóstico.

Figura 5. Plots interação sexo-diagnóstico.

Figura 6. Associação entre FA e transtorno por uso de cocaína ($P > 0.01$ representado em amarelo e laranja).

Resumo

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é altamente prevalente e leva a prejuízos em diversos domínios. Compreender mais sobre sua etiologia pode romper estigmas que o acompanham e fornecer novas perspectivas para o tratamento. Avanços genéticos recentes têm contribuído substancialmente para isso, embora a maioria dos fatores genéticos envolvidos permaneça desconhecida. Endofenótipos, como aspectos de neuroimagem, constituem em uma estratégia promissora na compreensão da fisiopatologia e da arquitetura genética de transtornos psiquiátricos. Nesse sentido, a presente Tese busca compreender aspectos de neuroimagem e genética do TDAH na vida adulta através de métodos estruturais de ressonância magnética utilizando desde métodos clássicos, abordagens *data-driven* e técnicas de difusão (conectividade estrutural). Além disso, a Tese explora variantes genéticas envolvidas no TDAH e outros fenótipos relacionados por meio de abordagens *single-SNP* e *gene-wide* além de escores de risco poligênico. A Tese inclui ainda dados clínicos de estudo de seguimento em TDAH em adultos, procurando relacionar diferentes desfechos a bases biológicas. O conjunto geral de resultados contribui na compreensão da neurobiologia do TDAH, demonstrando, por exemplo, associações entre regiões fronto-estriatais e tratos de substância branca e o TDAH em duas amostras independentes. Além disso, utilizando abordagens mais clássicas, estendemos para adultos associações já robustamente demonstradas em crianças entre o TDAH e volumes subcorticais e áreas corticais. A presente Tese também mostra em uma abordagem *gene-wide* a associação de uma variante do gene da Synaptotagmina com a integridade estrutural da substância branca, além da associação de uma variante específica com o Transtorno por Uso de Crack. Dada a alta complexidade do fenótipo TDAH, a presente Tese é parte do início dos esforços científicos no sentido de uma avaliação integrada das bases genéticas e neurobiológicas do transtorno.

Abstract

The Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is highly prevalent and leads to impairment in several domains. The understanding about its etiology can break stigmas and provide new perspectives for treatment. Recent genetic advances have contributed substantially to this, although most of the genetic factors involved remain unknown. Endophenotypes, as neuroimaging features, constitute a promising approach for understanding the pathophysiology and genetic architecture of psychiatric disorders. In this sense, the present Thesis sought to understand neuroimaging and genetics aspects of ADHD in adulthood through structural magnetic resonance imaging, using classical methods, data-driven approaches and diffusion techniques (structural connectivity). In addition, the Thesis explores genetic variants involved in ADHD and other related phenotypes through single-SNP and gene-wide approaches, as well as polygenic risk scores. This Thesis also includes clinical follow-up data of adults with ADHD, aiming to investigate biological basis underlying different clinical outcomes. The overall results contribute to the understanding of ADHD neurobiology, demonstrating, for instance, associations between fronto-striatal regions and subjacent white matter tracts and ADHD in two independent samples. Also, using a more classical approach, we have extended into adults previously robustly associations between ADHD and subcortical volumes and cortical areas in children. The present Thesis also shows in a gene-wide approach the association of Synaptotagmin gene variants with structural integrity of the white matter, as well as the association of a specific variant with Crack Use Disorder. Given the high complexity of the ADHD phenotype, this Thesis is part of the beginning of scientific efforts towards an integrated assessment of the genetic and neurobiological basis of the disorder.

Capítulo I

Introdução Geral

1. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes no mundo todo (aproximadamente 5% das crianças e 2,5%-4.4% dos adultos - Biederman, 2003; Kessler et al., 2006; Polanczyk et al., 2007; Simon et al., 2009), sendo caracterizado por sintomas de desatenção e/ou hiperatividade. O diagnóstico, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), exige a presença de ao menos seis (para crianças e adolescentes) ou cinco (para adultos) sintomas (**Tabela 1**) em pelo menos um dos domínios (desatenção ou hiperatividade/impulsividade). Estes, devem ser frequentes nos últimos seis meses e acarretar prejuízo em pelo menos dois contextos da vida (e.g. situações de lazer, familiares, trabalho) (American Psychiatric Association 2013). Indivíduos com TDAH podem apresentar uma grande variabilidade nos sintomas e na gravidade desses. A apresentação clínica pode variar de acordo com os sintomas experienciados pelo indivíduo: predominantemente desatenta, predominantemente hiperativa/impulsiva ou combinada (American Psychiatric Association 2013).

Indivíduos com TDAH frequentemente apresentam prejuízos em múltiplos domínios, principalmente de funções cognitivas e executivas, como vigilância, atenção sustentada, planejamento e memória de trabalho (Willcutt et al. 2005; Mostert et al. 2015). Muitos desses prejuízos associados ao TDAH podem ser observados mesmo em populações subclínicas (i.e., que apresentam sintomas de TDAH, mas não o diagnóstico em si) (Brown and Casey, 2016; Groen et al., 2018). Nas palavras de Thomas Brown “a função executiva pode ser comparada a sinfonia de uma orquestra composta com bons músicos, mas sem um condutor

Tabela 1. Sintomas do TDAH de acordo com a quinta versão do DSM (DSM-5).

1. Desatenção
a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (e.g. negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (e.g. dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente (e.g. parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (e.g. começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (e.g. dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mau gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (e.g. trabalhos escolares ou lições de casa, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (e.g. materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos ou pensamentos não relacionados.
i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (e.g. realizar tarefas, obrigações, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).
2. Hiperatividade e Impulsividade
a. Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
b. Frequentemente se levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (e.g. sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado (ou, em adolescentes ou adultos, sensações de inquietude).
d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividade de lazer calmamente.
e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado” (e.g. não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
f. Frequentemente fala demais.
g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (e.g. termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (e.g. aguardar em uma fila).
i. Frequentemente interrompe ou se intromete (e.g. mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

para organizá-los e integrá-los. O problema com o TDAH não está em partes individuais do cérebro que corresponderiam, *per se*, aos músicos individualmente, mas no sistema que controla e integra as atividades momento a momento” (traduzido de Brown, 2002).

A memória de trabalho permite o armazenamento temporário, manutenção e manipulação de informações sensoriais e cognitivas, constituindo, dessa forma, em uma interface entre percepção, atenção, memória e ação (Osaka et al. 2012). O prejuízo na memória de trabalho tem sido relacionado ao TDAH, especialmente em relação a desatenção (Martinussen et al. 2005; Willcutt et al. 2005; Lui and Tannock 2007; Rapport et al. 2008), visto que diferenças na memória de trabalho parecem estar relacionadas a capacidade de focar em informações pertinentes (Conway et al. 2001; Kane et al. 2001). Pior desempenho em tarefas que exigem atenção sustentada também são frequentemente associados ao TDAH (Huang-Pollock et al. 2012).

O TDAH também está relacionado ao prejuízo em respostas de reforço, referidos como *delay aversion* (i.e. escolha de recompensas menores e recebidas mais rapidamente, ao invés de recompensas maiores, porém que demorariam mais tempo a ser obtidas) (Solanto et al. 2001; Sonuga-Barke 2003; Bessette and Stevens 2019). Modelos propõem que no intuito de evitar a espera, o indivíduo pode tornar-se mais ativo, para que a percepção de tempo se altere, ou buscar recompensas mais imediatas (impulsividade) (Sonuga-Barke 2003). Assim *delay aversion* estaria principalmente relacionado a hiperatividade e impulsividade. Traços de impulsividade no TDAH também podem ser relacionados a déficits no controle inibitório (Nigg 2001; Desman et al. 2008; Bessette and Stevens 2019).

Tendo em vista os diferentes domínios implicados no TDAH, modelos de prejuízo cognitivo sugerem o transtorno como um construto maior, capaz de englobar múltiplos perfis cognitivos independentes (Castellanos and Tannock 2002; Nigg et al. 2005; Sonuga-Barke 2005). A ampla gama de sintomas e os

diversos domínios cognitivos envolvidos no TDAH ilustram a grande heterogeneidade desse transtorno (Luo et al. 2019).

Além disso, a heterogeneidade do TDAH é marcada pelo grande número de comorbidades, como transtornos de aprendizagem e linguagem, transtornos de humor e ansiedade, e transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta (Sobanski 2006; Fatseas et al. 2012). Aproximadamente 60% das crianças e 80% dos adultos com TDAH apresentam alguma comorbidade (Jensen et al. 1997; Gillberg et al. 2004; Sobanski 2006). Essa grande heterogeneidade clínica dificulta no diagnóstico, tratamento e compreensão da etiologia do TDAH (Barkley and Brown 2008; Mao and Findling 2014).

Indivíduos com TDAH possuem mais chances de desenvolver problemas por abuso ou dependência de substâncias, como álcool, nicotina, maconha, cocaína ou outras (Molina and Pelham 2003; Saules et al. 2003; Ohlmeier et al. 2007; Charach et al. 2011; Lee et al. 2011; Ilbegi et al. 2018). Buscando compreender essa relação, alguns estudos sugerem por exemplo que o uso de álcool, drogas e nicotina poderia ser iniciado tanto como uma forma de automedicação (Ohlmeier et al. 2007) ou como resultado da desinibição comportamental que acompanha a hiperatividade e impulsividade (Molina and Pelham 2014; Rooney et al. 2015).

Efeitos do TDAH também se estendem a problemas na condução de veículos, com um maior número de acidentes com automóveis e autuações em indivíduos afetados (Barkley et al. 2002; Amiri et al. 2011); bem como a uma maior morbidade, refletido em visitas hospitalares e internações mais frequentes do que em controles (Dalsgaard et al. 2015), possivelmente decorrentes de um comportamento de risco (*risk taking behavior*). Além disso, comparados a população geral, adultos com TDAH apresentam maiores dificuldades interpessoais e problemas legais (Rasmussen et al. 2001; Barkley et al. 2004; Biederman et al. 2006; Flory et al. 2006; Hoza 2007; Ginsberg et al. 2010; Garcia et al. 2012; Hosain et al. 2012; Klein et al. 2012; Gudjonsson et al. 2013; Ros and Graziano 2018; Owens and Hinshaw 2019), com mais chances de ser preso, de

comportamentos sexuais de risco (não utilização de métodos contraceptivos, mais gestações indesejadas, maior prevalência de doenças sexualmente transmissíveis), de se divorciar, além de possuírem menos amigos.

Reconhecer e tratar o TDAH é fundamental, visto que o transtorno está associado a prejuízos em diversos âmbitos da vida do indivíduo, afetando não só a sua própria qualidade de vida, mas a família e a sociedade como um todo (Swensen et al. 2003; Wilens and Dodson 2004; Barkley et al. 2006; Able et al. 2007; Watters et al. 2018; Thorell et al. 2019). Dificuldades acadêmicas são comumente observadas em indivíduos com TDAH desde a pré-escola ao ensino médio e faculdade, como por exemplo habilidades básicas de leitura, notas mais baixas, maior número de repetências e suspensões/expulsões, necessidade de aulas extras, abandono da escola, menores chances de se formar na faculdade (Wilens and Dodson 2004; Barkley et al. 2006; Biederman et al. 2006; Loe and Feldman 2007; DuPaul et al. 2009; Daley and Birchwood 2010). Quando adultos, encontram problemas para administrar o tempo e se organizar, resultando muitas vezes em dificuldades para conseguir emprego e atingir uma estabilidade financeira (Nadeau 2005; Biederman and Faraone 2006; Das et al. 2012; Kotsopoulos et al. 2013). Quando o TDAH é reconhecido e adequadamente tratado, problemas relacionados ao baixo desempenho acadêmico tendem a diminuir (Daley and Birchwood 2010; Molina and Pelham 2014).

1.1 TDAH ao longo da vida

Apesar de relatos anteriores de características conhecidas hoje como TDAH, o transtorno em si foi descrito primeiramente como um diagnóstico clínico nos anos 1930s sob o nome de “doença hiperkinética da infância” (Lange et al. 2010) e incorporado ao DSM em 1968 (American Psychiatric Association 1968), na sua segunda edição sob o nome de “Reação Hiperkinética da Infância”. Nessa edição, o transtorno era caracterizado por hiperatividade, inquietação, distração e

falta de atenção, e enfatizava que “o comportamento geralmente diminui na adolescência” (American Psychiatric Association 1968). Essa visão do TDAH como um transtorno exclusivo da infância permaneceu por muito tempo (Lange et al. 2010), até que se mostrasse convincentemente que os sintomas poderiam persistir em adultos (Wood et al. 1976). Atualmente é estimado que entre 15 a 65% das crianças continue a ter TDAH na vida adulta (Faraone et al. 2006c). No entanto, o transtorno em adultos só foi oficialmente incluído no DSM na sua última versão (DSM-5), publicada em 2013 (American Psychiatric Association 2013). A maioria dos estudos na área é baseado em crianças e adolescentes, com um aumento de conhecimento a respeito das diferenças em adultos principalmente nos últimos anos (Ramos-Quiroga et al. 2014). O DSM-5 precisou sofrer algumas adaptações decorrentes de observações clínicas e epidemiológicas de aspectos que diferiam no TDAH em adultos, já que inicialmente havia sido baseado em estudos em crianças. O TDAH na vida adulta parece ter um perfil clínico ainda mais heterogêneo, incluindo um amplo espectro de desregulações emocionais e prejuízos funcionais, não observado em amostras pediátricas (Katzman et al. 2017).

A quinta versão do DSM também trouxe outras mudanças em relação ao diagnóstico de TDAH. A versão anterior do Manual exigia um início de sintomas antes dos sete anos de idade (critério B – implementado a partir do DSM-III), o qual foi muito questionado (Barkley and Biederman 1997; Applegate et al. 1997; Brown 2002; McGough and Barkley 2004; Barkley and Brown 2008; Todd et al. 2008; Kieling et al. 2010). Estudos mostraram que adultos que preenchiam todos outros critérios diagnósticos, a exceção desse, não diferiam clinicamente de forma significativa daqueles que relataram o início dos sintomas anterior aos sete anos (Faraone et al. 2006a; Faraone et al. 2006b; Faraone et al. 2009; Karam et al. 2009; Polanczyk et al. 2010; Guimarães-da-Silva et al. 2012; Lin et al. 2015). Assim, na versão atual essa idade foi alterada para 12 anos,

porém esse critério continua sendo debatido (Chandra et al. 2016), principalmente com o argumento de que muitas vezes os sintomas de TDAH só são reconhecidos na adolescência ou início da vida adulta, com o aumento da demanda cognitiva e organizacional (Barkley and Biederman 1997; Brown 2002); ou do possível viés de memória gerado por uma pergunta retrospectiva (Henry et al. 1994; Barkley and Biederman 1997; Todd et al. 2008; Miller et al. 2010). A respeito disso, inclusive o DSM-5 pondera que “As lembranças dos adultos sobre sintomas na infância tendem a não ser confiáveis, sendo benéfico obter informações complementares”. Além disso, o TDAH é o único transtorno com início na infância para o qual se exige uma idade máxima de início dos sintomas como critério diagnóstico. Barkley e Biederman em 1997 já questionavam “Em virtude de estudar crianças em idade escolar, a idade de início teria, necessariamente, que ser observada na infância. [...] Se o transtorno tivesse sido estudado primeiro em adultos, como muitos transtornos do humor e ansiedade, provavelmente não teria que ser especificado um critério de idade de início, mesmo que a maioria dos adultos com transtornos de humor e ansiedade possam traçar o aparecimento dos primeiros sintomas na infância ou adolescência.” (traduzido de Barkley and Biederman, 1997).

Evidências dos últimos cinco anos sugerem que o TDAH na vida adulta possa não ser necessariamente uma continuação do TDAH na infância já que grande proporção dos adultos com TDAH parecem não ter um histórico do transtorno quando crianças (Moffitt et al. 2015; Agnew-Blais et al. 2016; Caye et al. 2016a). As primeiras evidências de um início de sintomas do TDAH na vida adulta vieram de um estudo longitudinal da Nova Zelândia publicado em 2015 incluindo 1037 indivíduos nascidos entre 1972 e 1973 e acompanhados até os 38 anos de idade (Moffitt et al. 2015). Esse estudo observou, surpreendentemente, que os grupos de crianças e de adultos diagnosticados não se sobrepunham, ou seja, os adultos com TDAH, na sua maioria, não tinham manifestado sintomas na infância. Os autores questionam, então, se o TDAH em adultos seria o mesmo

transtorno que em crianças, com seu aspecto neurodesenvolvimental e início na infância. Muito debatido, observações semelhantes foram feitas em duas coortes independentes: *Environmental-Risk Longitudinal Twin Study* (Reino Unido – 2232 gêmeos acompanhados até os 18 anos) (Agnew-Blais et al. 2016; Agnew-blais et al. 2018), Coorte de Pelotas (Brasil – 5269 indivíduos acompanhados até os 18 anos) (Caye et al. 2016a). Além disso, Chandra et al. (2016) descrevem um grupo de casos de TDAH na vida adulta que apesar de uma sintomatologia mais leve apresenta os mesmos prejuízos funcionais do TDAH persistente da infância (Chandra et al. 2016). Contudo a visão empírica de um TDAH de início tardio (na vida adulta) tem sido contestado por inconsistências metodológicas entre os estudos e com argumentos de que esses casos estariam apenas subdiagnosticados ou sublimiães na infância (ou seja, já existiam sintomas) ou de que os ‘sintomas de TDAH’ seriam na verdade decorrentes de outras comorbidades ou lesões cerebrais (Sibley et al. 2017; Solanto 2017; Franke et al. 2018). Assim, as trajetórias do TDAH ao longo da vida, e especialmente o início dos sintomas da vida adulta, têm sido muito debatidas por pesquisadores do mundo inteiro (Faraone and Biederman 2016; Caye et al. 2016b; Caye et al. 2017; Sibley et al. 2017; Franke et al. 2018; Solanto 2018).

Estudos sugerem que os sintomas de TDAH tendem a diminuir com a idade, em geral destacando-se a dimensões de hiperatividade e impulsividade (Biederman et al. 2000; Faraone et al. 2006c; Franckx et al. 2015), embora Biederman et al., (2010) tenham demonstrado a mesma taxa de redução para desatenção. Nesse estudo, Biederman et al. sugerem ainda que essa redução dos sintomas após os 21 anos possa estar relacionada a transição de um ambiente educacional para um ocupacional, e que dessa forma indivíduos com TDAH possam escolher carreiras que tenham uma baixa exigência de atenção e assim diminuir a sua percepção dos sintomas. Outra possível explicação para essa redução de sintomas é a insensibilidade de critérios diagnósticos ao

desenvolvimento, considerando que com o amadurecimento os sintomas se tornariam menos perceptíveis (Faraone et al. 2006c). Conforme pode ser visto na **Tabela 1**, a quinta edição do DSM, primeira a incluir oficialmente o TDAH na vida adulta, ao citar os sintomas, exemplifica situações abrangendo adultos.

Através do primeiro estudo de seguimento de indivíduos diagnosticados com TDAH na vida adulta, nosso grupo observou que uma considerável proporção dos pacientes com TDAH não mantinham o diagnóstico sete anos após sua primeira avaliação, independentemente da idade (Karam et al. 2015). Apesar dos sintomas de TDAH terem diminuído na maioria dos casos avaliados, alguns pacientes tiveram um inesperado aumento de sintomas (Karam et al. 2017). Resultados semelhantes foram observados por outro grupo (Edvinsson and Ekselius 2017).

Manifestações dos sintomas de TDAH podem variar ao longo do desenvolvimento. Crianças mais novas apresentam um perfil mais externalizante, com comportamentos hiperativo-impulsivos, enquanto sintomas de desatenção tendem a surgir mais tarde na vida, sendo predominantes (em relação a hiperatividade) no fim da adolescência e idade adulta. Além disso, também se observam diferenças na proporção entre homens e mulheres com TDAH. Geralmente, em crianças e adolescentes aproximadamente 80% dos casos são meninos, enquanto em adultos essa proporção é de aproximadamente 50% (Franke et al. 2018).

1.2 Neurobiologia do TDAH

1.2.1 Aspectos cerebrais do TDAH

Por muito tempo o TDAH foi considerado uma disfunção da circuitaria fronto-estriatal ignorando o possível envolvimento de outros circuitos (Castellanos

and Proal 2012). Avanços tecnológicos possibilitaram o desenvolvimento de modelos da fisiopatologia do TDAH em maior escala, considerando o transtorno como resultado do mal funcionamento de múltiplos sistemas neurais, e não apenas de um único domínio neurofisiológico (Nigg and Casey 2005; Sonuga-Barke 2005; Casey and Durston 2006; Castellanos et al. 2006; Castellanos and Proal 2012). Modelos simples, centrado no mau funcionamento inibitório (“*A simple cognitive dysfunction model*”) propunham uma desregulação no circuito fronto- dorsal-estriatal (Barkley 1997), que liga o córtex pré-frontal (CPF) ao estriato dorsal, especialmente núcleo caudado (Eagle and Robbins 2003). Enquanto modelos alternativos consideram os déficits no sistema de recompensa (*delay aversion*) relacionados como reflexos de alterações em processos motivacionais (*motivation-based dysfunction models*) (Sagvolden et al. 1998), envolvendo o circuito fronto-ventral-estriatal, o qual conecta o estriato ventral, particularmente o núcleo accumbens, com regiões frontais, especialmente cíngulo anterior e córtex orbitofrontal. O TDAH envolve alterações nos dois domínios (função executiva/controla inibitório e *delay aversion*) e ambos possuem elementos comuns, de forma que não são exclusivos e parecem apontar, pelo menos em parte, para algumas das vias envolvidas na etiologia do transtorno (Sonuga-Barke 2005). Apesar disso, esses modelos são limitados, no sentido de não ‘explicar’ todo o conjunto de prejuízos envolvidos no TDAH. Sonuga-Barke (2005) destaca a importância de modelos envolvendo múltiplas vias, combinando elementos cognitivos e motivacionais (Sonuga-Barke 2005).

Os estudos de ressonância magnética nuclear (RMN) permitem avaliar, de maneira não invasiva, aspectos cerebrais. A RMN apresenta diferentes modalidades, as quais permitem estimar a anatomia e função. A RMN estrutural fornece medidas anatômicas/morfológicas, em que diferentes tecidos (substância branca e substância cinzenta) e estruturas corticais e subcorticais podem ser mapeadas, e aspectos da estrutura cerebral podem ser quantificados e

comparados. Estudos utilizando RMN estrutural tem focado em regiões de interesse (ROI, do inglês *Region Of Interest*) específicas definidas *a priori* e segmentadas automaticamente, ou explorado alterações no volume e medidas corticais através de métodos univariados contemplando todo o cérebro (e.g. *voxel-based analysis*).

A conectividade estrutural pode ser avaliada utilizando métodos baseados em difusão como o DTI (do inglês, *Diffusion-Tensor Imaging*), que permite traçar as conexões físicas entre diferentes regiões do cérebro com base em propriedade de difusão da água (Beaulieu 2002). O DTI fornece medidas da direcionalidade da difusão da água ao longo das membranas neuronais, permitindo identificar tratos de substância branca no cérebro. Dessa forma, é possível se inferir sobre a integridade e orientação desses tratos. Dentre as medidas obtidas nessa técnica, a anisotropia fracionada (FA, do inglês *Fractional Anisotropy*) é uma das principais medidas utilizadas, com variação de zero a um. Anisotropia indica que a difusão ocorre de maneira direcional (oposto a isotropia que indica a difusão em todas as direções). Dessa forma, um alto FA indica uma maior direcionalidade dentro de determinado voxel. Variações no FA estão associadas a diferentes fatores, incluindo mielinização, densidade axonal, organização das fibras e integridade (Albajara Sáenz et al. 2019). Além do FA, através da técnica de DTI pode se obter valores de difusividade média (MD, do inglês *Mean Diffusivity*), difusividade radial (RD, do inglês *Radial Diffusivity*) e difusividade axial (AD, do inglês *Axial Diffusivity*). Estudos de DTI podem utilizar análises envolvendo uma seleção manual ou automatizada de ROI ou análises baseadas no cérebro inteiro (*whole-brain*), como o TBSS (do inglês, *Tract-Based Spatial Statistics*).

A função cerebral pode ser avaliada por RMN funcional, através de imagens sensíveis a alterações locais nos níveis de oxigênio no sangue (BOLD, do inglês *Blood-Oxygen-Level-Dependent*) na substância cinzenta decorrentes da

ativação cerebral. A RMN funcional pode ser realizada com tarefa (isto é, nas quais o indivíduo executa alguma tarefa ou está recebendo algum estímulo sensorial) ou sem tarefa/repouso (*resting state*). A primeira avalia regiões ativadas em determinada tarefa (*task-positive networks*), e a segunda, a conectividade funcional, identificando sincronizações temporais espontâneas entre diferentes regiões do cérebro no estado de repouso, como o *Default-Mode-Network* (DMN). Modelos neurocognitivos do TDAH têm focado em padrões de conectividade alterados entre redes funcionais cerebrais. A hipótese do DMN (Sonuga-Barke and Castellanos 2007) postula que flutuações e variabilidades cognitivas e atencionais relacionadas ao TDAH resultem de uma regulação inadequada do DMN pelo *task-positive networks*, aumentando pensamentos espontâneos não-relacionados ao processo cognitivo em questão.

Apesar de estudos de neuroimagem já terem identificado diversas variações estruturais e funcionais no cérebro associadas ao TDAH, a sua neurobiologia ainda não é totalmente compreendida, com muitos achados inconclusivos ou resultados contraditórios entre estudos. Os achados mais concretos dizem respeito à diminuição no volume total intracraniano (ICV, do inglês *intracranial volume*) em indivíduos com TDAH (Valera et al. 2007; Nakao et al. 2011; Greven et al. 2015; Hoogman et al. 2017; Albajara Sáenz et al. 2019) e a volumes subcorticais, especialmente os núcleos da base (estriado – caudado e putâmen, globo pálido e substância negra) (Valera et al. 2007; Ellison-Wright et al. 2008; Nakao et al. 2011; Frodl and Skokauskas 2012; Norman et al. 2016; Hoogman et al. 2017; Albajara Sáenz et al. 2019). Hoogman et al. (2017), na maior mega-análise de TDAH e volumes subcorticais publicada até o momento (1713 casos com TDAH e 1529 controles), encontraram volumes significativamente menores do accumbens, amígdala, caudado, hipocampo e putâmen no grupo com TDAH (Hoogman et al. 2017). Nesse estudo, análises estratificadas mostraram que esse efeito era mais forte em crianças, e

não significativo quando só adultos (maiores de 22 anos) eram avaliados. No entanto, essa observação pode ser decorrente de um tamanho amostral muito menor de adultos do que crianças.

O volume cortical é definido como o produto da espessura cortical (i.e. a distância entre as fronteiras de substância branca e cinzenta) e área da superfície, ambos relacionados a características de dobramento do córtex cerebral – *gyrification* (Hogstrom et al. 2013). Estudos já demonstraram diferenças na espessura cortical entre indivíduos com e sem TDAH, especialmente nas regiões frontais, pré-frontais, parietais, temporoparietais e occipitais (N. et al. 2007; Shaw et al. 2007; Narr et al. 2009; Almeida et al. 2010; Proal et al. 2011; Silk et al. 2016), entretanto alguns estudos não encontraram essas diferenças (Wolosin et al. 2009; Ambrosino et al. 2017). Diferenças na área de superfície também foram observadas nas mesmas regiões (Wolosin et al. 2009; Shaw et al. 2012; Silk et al. 2016; Ambrosino et al. 2017). Recentemente, Hoogman et al (2019) demonstraram, em uma amostra incluindo 2246 casos e 1934 controles, que crianças com TDAH apresentam um redução na área de superfície cortical, especialmente nas regiões frontal, cíngulada e temporal; bem como uma redução na espessura cortical no giro fusiforme e polo temporal (Hoogman et al. 2019).

Diferenças na integridade da substância branca sugerem que déficits estruturais no TDAH também incluem a conectividade estrutural. Três meta-análises avaliaram estudos de DTI no TDAH (van Ewijk et al. 2014; Chen et al. 2016; Aoki et al. 2018), os resultados em sua maioria são contraditórios, mostrando FA tanto aumentada quanto diminuída em diversos tratos. Van Ewijk et al (2014) apontam déficits na substância branca relacionados ao TDAH observados principalmente no *cingule bundle*, corona radiata, corpo caloso, fascículo longitudinal inferior, capsula interna, pedúnculo cerebelar, e fascículo longitudinal superior. No entanto, os resultados mesmo nessas regiões são inconsistentes, sendo mais robusta a diminuição da integridade da substância

branca no fascículo longitudinal quando presentes sintomas de desatenção. Estudos utilizando métodos de tractografia, os quais tentam reconstruir tratos a partir de dados de DTI, têm mostrado alterações em conexões pré-frontal-estriatais (Hong et al. 2014) e frontal-accumbens (Cha et al. 2015) em crianças com TDAH.

Devido ao fato de que a maioria dos estudos incluem apenas, ou majoritariamente, crianças, em que há predominância masculina, mulheres/meninas estão frequentemente pouco representadas. Alguns estudos observaram diferenças entre TDAH em homens e mulheres em relação ao volume cerebral (corpo caloso, caudado, córtex cingulado anterior) (Hutchinson et al. 2008; Onnink et al. 2014; Villemonteix et al. 2015) e microestruturas da substância branca (King et al. 2015), sugerindo déficits neurológicos subjacentes ao TDAH distintos entre os sexos. Alguns estudos não encontraram essas diferenças (Greven et al. 2015; Van Rooij et al. 2015; Hoogman et al. 2017).

Diversos estudos longitudinais acompanhando crianças com TDAH até a adolescência ou início da vida adulta têm buscado compreender mecanismos envolvidos na remissão de sintomas. Sudre et al (2018) revisa esses achados e destaca três possíveis modelos relacionados a remissão em infância para a vida adulta: 1) convergência para função e estrutura cerebral normal, na qual no TDAH persistente as anomalias continuam, enquanto na remissão ocorre a ‘normalização’ - nesse caso o cérebro do indivíduo que remitiu (*remitter*) seria igual, ou próximo, ao dos controles; 2) remissão se deve ao recrutamento de novas regiões cerebrais que ajudam o indivíduo a superar os sintomas do TDAH (compensação/reorganização neural), nesse caso o cérebro de *remitters*, controles e TDAH seria diferente; 3) *fixed anomaly*, no qual as anomalias persistem, independente do curso clínico do TDAH, nesse caso o cérebro de pacientes e *remitters* seria igual, diferente do dos controles. Esses modelos não são incompatíveis entre si e precisam ser avaliados.

1.2.2 Aspectos genéticos do TDAH

A etiologia do TDAH é fortemente influenciada por fatores genéticos, sendo um dos transtornos psiquiátricos com maior herdabilidade estimada (70-80% - (Brikell et al. 2015; Faraone and Larsson 2018). Apesar dessa grande herdabilidade, poucos genes envolvidos no desenvolvimento do transtorno já foram identificados, provavelmente devido à grande heterogeneidade do TDAH e ao seu caráter poligênico, no qual múltiplas variantes genéticas de pequeno efeito contribuem na sua etiologia (Faraone and Larsson 2018). Estudos buscando identificar essas variantes têm utilizado tanto abordagens baseadas em hipóteses, como estudos de gene-candidato, quanto livre de hipóteses, como varreduras genômicas de ligação (*linkage*) e de associação (GWAS). Os estudos de ligação buscam identificar no genoma regiões que co-segregam com o transtorno em famílias. No entanto, essa técnica forneceu poucos resultados na psiquiatria por ser mais adaptada ao mapeamento de traços monogênicos.

Na psiquiatria a abordagem mais eficaz é a dos estudos de associação. Inicialmente foram realizados estudos de gene-candidato, baseados em hipóteses, buscando associar genes que *a priori* seriam plausíveis de ser envolvidos na etiologia do transtorno. Dessa forma, estes estudos focaram primeiramente em genes relacionados à neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica por serem vinculados a hipóteses etiológicas e de sistemas alvos de fármacos utilizados no tratamento do TDAH. Outros estudos incluíram genes relacionados a outros sistemas de neurotransmissão e ao desenvolvimento, manutenção e plasticidade neuronal. Meta-análises apontam como mais consistentemente associados ao TDAH os genes dos transportadores de serotonina (*5HTT/SLC6A4*) e dopamina (*DAT1/SLC6A3*), receptores de dopamina D4 e D5 (*DRD4* e *DRD5*) e de serotonina 1B (*HTR1B*), o gene codificador de uma proteína envolvida na liberação de neurotransmissores (*SNAP25 – synaptosomal-associated protein 25*), o gene codificador da enzima catecol O-metiltransferase (*COMT*) e do *brain-*

derived neurotrophic factor (BDNF) (Gizer et al. 2009; Lee and Song 2018) e, exclusivamente em adultos, um gene envolvido em proliferação, sobrevivência e maturação neuronal (*BAIAP2 - brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2*) (Bonvicini et al. 2016). A principal variante associada no gene *DAT1/SLC6A3* é uma variante de repetição em tandem (VNTR, do inglês *Variable Number Tandem Repeats*) em que as variantes mais comuns são 9 e 10 repetições (9R e 10R, respectivamente). Curiosamente, o alelo 10R foi associado ao TDAH em crianças, enquanto o 9R foi associado em adultos (Franke et al. 2010).

Estudos de GWAS “varrem” o genoma inteiro em busca de variantes associadas ao transtorno. A genotipagem em escala genômica é feita através de um chip capaz de identificar centenas, milhares ou até milhões de variantes, na sua maioria polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*) mas também pequenas inserções/deleções. Em virtude do grande número de variantes avaliadas, a significância estatística a nível genômico é de $p < 5 \times 10^{-8}$. Por muitos anos estudos de GWAS na área de psiquiatria não tiveram sucesso (Sullivan et al. 2012). Através de consórcios mundiais foi possível obter um maior tamanho amostral, o que se mostrou essencial em estudos de GWAS envolvendo fenótipos psiquiátricos (Bergen and Petryshen 2012; Nishino et al. 2018). Só esse ano foi publicado o primeiro GWAS a encontrar *loci* significativamente ($p < 5 \times 10^{-8}$) associados ao TDAH (Demontis et al. 2019), com 12 *loci* associados com TDAH em uma amostra de 20183 casos e 35191 controles. Dentre os genes implicados estão vários genes relacionados previamente a fenótipos psiquiátricos ou com papéis biológicos relevantes, como o *FOXP2* (*Forkhead box P2*), *DUSP6* (*Dual specificity phosphatase 6*), *SEMA6D* (*Semaphorin 6D*), *ST3GAL3* (*ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sia*), *LINC00461* (*Long intergenic non-protein coding RNA 461*) e *MEF2C* (*Myocyte enhancer factor 2C*).

1.2.3 Ligando bases genéticas a aspectos cerebrais

Fenótipos intermediários, também chamados de endofenótipos, são características do transtorno (1) que se relacionam mais intimamente com vias neurológicas do que os sintomas clínicos (Doyle et al. 2005) e (2) compartilham fatores genéticos de susceptibilidade com o próprio transtorno (Gottesman and Gould 2003). O uso de endofenótipos é considerado uma estratégia promissora na compreensão da arquitetura genética de fenótipos complexos, como transtornos psiquiátricos (Faraone et al. 2014; Bogdan et al. 2017). Klein et al (2017) avaliaram achados de neuroimagem em relação aos principais genes associados ao TDAH e concluíram que o entendimento a respeito do transtorno pode se beneficiar de estudos de neuroimagem e genética no TDAH, apesar de ainda não ser possível tirar muitas conclusões devido ao estágio inicial da área. Dentre perspectivas para futuras contribuições, eles destacam a importância de abordagens avaliando o efeito combinado de múltiplas variantes genéticas em um único teste estatístico. Segundo eles, esses modelos, como *gene-wide* ou *set-based*, reduzem o número de testes estatísticos e, por explicarem uma maior variância fenotípica possibilitam descobertas de efeitos genéticos não detectáveis em abordagens avaliando uma única variante (Klein et al. 2017), como a abordagem utilizada no Capítulo II (“*The broad SYT1 role in psychiatry disorders in light of neuroimaging: a DTI study in adults with ADHD*”). Outra estratégia apontada são abordagens *in silico* buscando integrar achados através de ferramentas de bioinformática, possibilitando prever variantes genéticas relacionadas a expressão e regulação (Klein et al. 2017).

Os aspectos cerebrais associados ao TDAH através de estudos de neuroimagem têm uma herdabilidade moderada a alta e estão, dessa forma, sobre grande influência genética (Hulshoff Pol et al. 2006; Jahanshad et al. 2013). A herdabilidade estimada em estruturas cerebrais parece variar de acordo com a região, por exemplo volumes do lobo frontal tem uma herdabilidade estimada de

90 a 95%, enquanto para o hipocampo ela varia de 40 a 70% (Peper et al. 2007). A medida cortical com maior herdabilidade estimada é a espessura cortical (entre 34 a 64%) (McKay et al. 2014). Em relação a DTI, valores globais de FA tem uma herdabilidade estimada de aproximadamente 55% (McKay et al. 2014; Kochunov et al. 2016) e entre 40 a 90% em tratos específicos (Kochunov et al. 2016; Sudre et al. 2017).

Assim como no caso do TDAH, as bases genéticas por trás da estrutura e função cerebrais ainda não são conhecidas. Grandes consórcios, como o ENIGMA (*Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis*, <http://enigma.ini.usc.edu/>), ou coortes como o UK *Biobank* (Sudlow et al. 2015), têm fornecido insights sobre a arquitetura genética do cérebro. Estudos do ENIGMA já encontraram diversos *loci* associados a volumes do hipocampo e ICV (Stein et al. 2012; Adams et al. 2016), volumes subcorticais (Hibar et al. 2015a; Satizabal et al. 2019) e estruturas corticais (Grasby et al. 2018). Por exemplo, um estudo envolvendo *datasets* do ENIGMA, CHARGE (*Cohorts of Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*) e UK *Biobank*, encontrou 25 *loci* associados a volumes subcorticais, incluindo 62 genes implicados no neurodesenvolvimento, sinalização sináptica, transporte axonal, apoptose e previamente associados à susceptibilidade a transtornos psiquiátricos (Satizabal et al. 2019). Além disso, um estudo do UK *Biobank* avaliando medidas de neuroimagem provenientes de diferentes modalidades (i.e. morfológica, difusão e anatômica) mostrou o envolvimento de genes relacionados ao desenvolvimento cerebral e plasticidade, bem como genes que contribuem para o transporte de ferro, nutrientes e minerais (Elliott et al. 2018).

Klein et al., (2019) demonstraram que TDAH e ICV parecem estar negativamente correlacionados (análise de correlação genética), onde variantes de risco ao TDAH estão relacionadas a um menor ICV. Além disso, esse estudo encontrou evidencia de variantes pleiotrópicas afetando tanto o TDAH quanto o

volume de regiões subcorticais (amígdala, caudado e putâmen) e ICV (Klein et al. 2019). Através de técnicas de escore de risco poligênico (PRS - explicada em maior detalhe na próxima seção), foram observadas bases genéticas compartilhadas entre TDAH e volume do caudado (Alemany et al. 2019) e valores de FA (Albaugh et al. 2019; Sudre et al. 2019; Zhao et al. 2019). Além disso, Sudre et al. 2019 sugeriram que aspectos neurais (medidas de FA e anatomia cortical) possam ser mediadores da associação observada entre a arquitetura genética do TDAH (avaliada pelo PRS de TDAH) e sintomas de hiperatividade/impulsividade (Sudre et al. 2019). As medidas volumétricas do caudado também parecem mediar a associação entre o PRS de TDAH e problemas atencionais em meninos (Alemany et al. 2019).

2. Etiologia compartilhada entre os transtornos psiquiátricos

Muitos transtornos psiquiátricos apresentam sintomas e outros traços fenotípicos em comum (Nigg and Casey 2005; Young et al. 2009; Liu et al. 2018), além de frequentemente co-ocorrerem (Thapar et al. 2001; Sobanski 2006), como mencionado anteriormente. Dessa forma é plausível uma etiologia compartilhada entre transtornos. Algumas variantes em genes codificadores de canais de cálcio, por exemplo, apresentam um efeito pleiotrópico (i.e., conferem risco para vários fenótipos distintos) (Graves and Hanna 2005; Haan et al. 2008; De Kovel et al. 2010).

Utilizando resultados de diferentes estudos de GWAS é possível computar correlações genéticas, indicando em que grau a arquitetura poligênica desses transtornos se sobrepõe. A correlação genética sugere fatores genéticos de risco compartilhados, e uma possível fisiopatologia em comum, entre diferentes transtornos. Também é possível testar o compartilhamento de bases genéticas entre dois fenótipos diferentes avaliando sua arquitetura poligênica através de PRS. Esse método parte de resultados de GWAS de uma amostra *discovery* num dado fenótipo, por exemplo TDAH. Resultados desse GWAS incluem o alelo de risco, tamanho de efeito e valor de P da associação com o fenótipo testado. Com base nesses resultados é calculado um escore genômico de risco em uma amostra independente (*target*). O escore é calculado para cada indivíduo da amostra *target* como uma soma dos alelos de risco que leva em conta seu tamanho de efeito na amostra *discovery*. Os SNPs a serem incluídos nessa “conta” dependem do valor de P limiar (*threshold*; P_T) definido, sendo incluídos somente SNPs com um valor de P da associação na amostra *discovery* menor do que o P_T (quanto maior o P_T , mais SNPs serão incluídos). Os fenótipos das amostras *discovery* e *target* podem ser diferentes (*cross-phenotype analyses*). Por exemplo, pode-se calcular o escore

utilizando dados de uma amostra *discovery* de TDAH em uma amostra *target* de esquizofrenia, fornecendo *insights* sobre fatores genéticos compartilhados entre os dois transtornos.

Estendendo resultados anteriores (Cross-Disorder 2013), os consórcios *Brainstorm* e *Cross Disorder* observaram uma alta correlação genética entre os transtornos psiquiátricos, especialmente TDAH, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtornos de ansiedade e Transtorno Depressivo Maior (TDM), enquanto doenças neurológicas parecem ser geneticamente mais distintas (Consortium et al. 2018; Cross-Disorder 2019). A nível de variantes, o grupo *Cross Disorder* ainda mostrou uma existência substancial de pleiotropia, em que aproximadamente 75% dos 146 SNPs significativos influenciavam mais de um transtorno. Esse efeito pleiotrópico foi particularmente alto (afetando quatro ou mais transtornos) em 23 *loci*, compreendendo principalmente genes envolvidos no neurodesenvolvimento (neurogênese, regulação do neurodesenvolvimento e diferenciação neuronal) e expressos em neurônios.

Estudos utilizando PRS já mostraram fatores genéticos em comum entre TDAH e neuroticismo, depressão, ansiedade, comportamentos de risco (*risk taking behavior*), consumo de bebidas alcoólicas, dependência de álcool, tabagismo e *verbal-numeric reasoning* na população geral (Du Rietz et al. 2018) e desenvolvimento de comportamentos externalizantes (Li 2019). Comportamentos de risco (*risk-taking behaviors*) constituem um aspecto central em vários transtornos psiquiátricos e comumente levam a transtornos por uso de substâncias (TUS) (Kreek et al. 2005; de Haan et al. 2015), comorbidade frequentemente observada em indivíduos com TDAH.

Genes envolvidos na manutenção da estrutura sináptica, liberação de vesículas sinápticas, bem como a transmissão de neurotransmissores são apontados como possivelmente envolvidos em mecanismos moleculares comuns

nos transtornos psiquiátricos, já que são implicados em disfunção neuronal e prejuízos cognitivos (Van Spronsen and Hoogenraad 2010; Torres et al. 2017; Bosiacki et al. 2019).

Capítulo II

Justificativa e Objetivos

3. Justificativa

Os transtornos psiquiátricos estão entre as principais causas de incapacidade em todo o mundo, com forte prejuízo para o indivíduo, familiares e para a sociedade como um todo. O TDAH por muito tempo foi considerado um transtorno exclusivo da infância, de forma que o conhecimento sobre o transtorno em adultos ainda é limitado. Na última década as trajetórias do TDAH têm sido muito debatidas, com resultados inesperados e que ressaltam o quanto ainda temos a aprender sobre esse transtorno.

O TDAH é um transtorno de etiologia complexa, onde diversos fatores genéticos e ambientais estão implicados. O forte componente genético envolvido é evidenciado pela alta herdabilidade. Com recentes achados a níveis genômicos no TDAH tivemos um grande avanço na identificação de variantes específicas, contudo a maior parte da herdabilidade ainda não foi explicada no nível molecular. Aspectos estruturais do cérebro são considerados bons endofenótipos, e assim uma estratégia promissora para uma melhor caracterização fenotípica permitindo assim maior sucesso em estudos genéticos. Esse entendimento é de suma importância, podendo contribuir no diagnóstico, identificação e, futuramente, em novas abordagens de tratamento. Além disso, dada a provável etiologia compartilhada entre transtornos psiquiátricos, o entendimento do papel de variantes com efeito pleiotrópico pode fornecer novos *insights* sobre mecanismos envolvidos na fisiopatologia dos transtornos.

4. Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Buscar compreender aspectos de neuroimagem e genética do TDAH na vida adulta

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Identificar aspectos estruturais do cérebro envolvidos no TDAH e seus efeitos em diferentes fases da vida em duas amostras independentes, utilizando uma abordagem *data-driven*;

4.2.2 Investigar o efeito do gene *SYT1* em alterações microestruturais na substância branca em uma abordagem considerando o efeito combinado das variantes do gene;

4.2.3 Avaliar o efeito da *SYT1* sobre o Transtorno por Uso de Cocaína/crack, um transtorno altamente comórbido ao TDAH, em uma abordagem *single-SNP*;

4.2.4 Entender fatores associados a remissão dos sintomas de TDAH na vida adulta;

4.2.5. Explorar aspectos relacionados a integridade da substância branca possivelmente envolvidos no TDAH explorando efeitos sexo-específicos em duas amostras independentes;

4.2.6 Verificar aspectos relacionados a integridade da substância branca possivelmente envolvidos no Transtorno por Uso de Cocaína/crack.

Capítulo VIII

Discussão geral

Transtornos psiquiátricos estão relacionados a altas taxas de morbimortalidade no mundo inteiro, com altos índices de suicídio e comportamentos de risco (Chesney et al. 2014), por exemplo pacientes com TDAH apresentam um aumento da mortalidade em 220% (Dalsgaard et al. 2015). Em muitos casos, essa alta mortalidade é decorrente da recusa em aceitar o transtorno e a realizar o tratamento pelo estigma por trás dos transtornos psiquiátricos. Esse estigma acompanha os transtornos há séculos e fez com que muitas pessoas ao invés de serem tratados fossem considerados abomináveis ou criminosas, sob punição divina ou possuídos por entidades demoníacas (Rössler 2016). A compreensão dos transtornos como algo mais concreto e palpável, através da compreensão de bases biológicas envolvidas (“uma doença do cérebro”) são os primeiros passos no sentido de romper esses estigmas, sendo dessa forma uma perspectiva promissora para que possamos superar esse obstáculo na saúde pública. Além disso, a maior compreensão da neurobiologia pode levar a avanços no diagnóstico e tratamento do transtorno.

O TDAH é muito questionado em relação a sua existência, superdiagnóstico e tratamento com estimulantes em crianças. Particularmente em adultos, só no final do século XX o transtorno foi descrito com bases científicas modernas (Wood et al. 1976). Nos últimos anos, o TDAH vem apresentando grandes mudanças conceituais, como por exemplo a inclusão formal do transtorno em adultos somente na última versão do DSM, e sendo alvo de inúmeros debates. Nesse sentido, estudos longitudinais, tanto clínicos quanto populacionais, tem se mostrado de suma importância. A observação da remissão dos sintomas de TDAH na vida adulta necessita ser melhor explorada, a exemplo do estudo, ainda em andamento, abordado no Capítulo VI. A compreensão da neurobiologia envolvida nessas trajetórias ao longo da vida pode contribuir substancialmente para estudos visando novas estratégias terapêuticas.

Apesar de que descrições fenotípicas compatíveis com TDAH datam de muito tempo atrás, inclusive da Grécia antiga (Victor et al. 2018), só nas últimas décadas, com avanços científicos e tecnológicos, está sendo possível explorar e conhecer mais sobre a etiologia do TDAH. O século XXI começa abrindo perspectivas promissoras no entendimento da etiologia de transtornos psiquiátricos, como o TDAH, através de estudos de genética e neuroimagem.

Na área da genética, grandes avanços foram alcançados nos últimos anos, culminando na identificação de diversos *loci* envolvidos no TDAH (Demontis et al. 2019). Embora ainda falte muito da herdabilidade do transtorno a ser explicada no nível molecular, e ainda seja necessária uma maior compreensão do papel desses fatores genéticos, os progressos já obtidos representam um grande avanço no entendimento da arquitetura genética do TDAH. Na área da neuroimagem é mais difícil estabelecer um marco específico no seu avanço. Novas técnicas e abordagens, desde a aquisição até análise dos dados, vêm sendo implementadas gradualmente e têm ajudado a obter diferentes informações. As técnicas de difusão (como utilizadas nos Capítulos IV e VII), relativamente recentes, possibilitaram observações antes só possíveis em estudos *post mortem*. Além disso a evolução de métodos analíticos tem permitido a detecção de novos fatores, antes muitas vezes negligenciados, como exemplificado no Capítulo III onde o uso de uma metodologia amplamente utilizada para RMN funcional se mostra útil também em RMN estrutural.

Esses avanços nos dão ideia da complexidade envolvida no TDAH e outros transtornos psiquiátricos. Por um lado, temos a genética com suas milhões de variantes interagindo entre si e com fatores ambientais. De outro, a neuroimagem com seus milhões de neurônios e células não-neuronais. Considerando esse alto grau de complexidade, a presente Tese é um exercício preliminar de avaliar bases genéticas e neurobiológicas do transtorno. Ainda, essa

Tese marca o início dos trabalhos do nosso grupo na área de neuroimagem e genética.

Através de estudos de genética e/ou de neuroimagem, a presente Tese apresenta resultados que contribuem para o entendimento da neurobiologia do TDAH, demonstrando aspectos estruturais no cérebro associados ao transtorno em duas amostras independentes, com idades diferentes e provenientes de dois diferentes continentes, o que aumenta a confiabilidade e robustez dos achados (Capítulo III). Além disso, ambos os resultados em relação a achados estruturais do cérebro no TDAH (Capítulo I e VI) por diferentes abordagens (*data-driven* e auto-segmentação) corroboram a implicação do estriado no TDAH. Além disso, ambos os estudos trazem novos achados sobre a fisiopatologia do TDAH. No Capítulo I, utilizando uma abordagem *data-driven*, onde são identificados componentes independentes demonstramos que não só a substância cinzenta, mas também a substância branca parece estar envolvida no TDAH. A maioria dos estudos estruturais de neuroimagem avaliam apenas a substância cinzenta, de forma que os achados dessa tese convergem para a importância do cérebro como estrutura mais ampla e complexa. Nas duas maiores meta-análises publicadas com achados estruturais no TDAH (Hoogman et al. 2017; Hoogman et al. 2019), os autores destacam um efeito exclusivamente, ou majoritariamente em crianças. Os resultados do Capítulo VI mostrando diferenças entre casos e controles para a maior parte de áreas corticais e volumes corticais estendem esses achados para adultos. Vale destacar no entanto que tanto a maioria dos estudos internacionais como também o nosso ainda não dispõem de análises de neuroimagem realizadas sequencialmente nos mesmos pacientes com uma perspectiva longitudinal. Tais informações seriam muito relevantes para explorar mecanismos envolvidos na persistência ou remissão dos sintomas.

O gene *SYT1* já foi previamente implicado em diversos fenótipos psiquiátricos, incluindo o TDAH, através de diferentes abordagens (Sokolov et al. 2000; Lasky-Su et al. 2008; Ge et al. 2013; Cupertino et al. 2016; Lee et al. 2018; Nagel et al. 2018a; Nagel et al. 2018b). Resultados apresentados no Capítulo IV mostram a influência do gene *SYT1* em aspectos cerebrais relacionados a conectividade estrutural. Além dos diversos fenótipos já implicados, o efeito pleiotrópico do gene *SYT1* é evidenciado na Tese pela sua associação, em abordagens *single-SNP* à susceptibilidade ao transtorno por uso de cocaína/crack (Capítulo V) e também em anexos envolvendo desempenho cognitivo (item 10.1.4), TDAH e fenótipos relacionados (item 10.1.2) e resposta ao tratamento (item 10.2.5). Avaliar genes com efeito pleiotrópico é uma perspectiva de extrema relevância por auxiliar no desenvolvimento de novos estudos voltados para fenótipos mais próximos da base biológica dos transtornos. Essa perspectiva é preconizada pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) no quadro de investigação RDoC (*Research Domain Criteria Initiative*) (Shankman and Gorka 2015).

Tendo em vista a alta heterogeneidade e o pequeno tamanho de efeito envolvido, grandes consórcios e colaborações têm sido fundamentais para o avanço tanto na neuroimagem quanto na genética do TDAH. Nesse sentido, essa Tese envolve trabalhos desenvolvidos em colaboração com outros centros, como a Universidade Radboud na Holanda, envolvendo principalmente TDAH, mas também a dependência de crack, buscando compreender mais sobre a etiologia compartilhada entre os transtornos.

Esse conjunto de estudos responde a algumas perguntas, mas, principalmente, gera hipóteses e perspectivas de pesquisa. Tendo em vista o efeito amplo e complexo no cérebro, estudos multi-modalidades, incluindo aspectos de difusão, morfológicos e funcionais, podem ajudar a esclarecer as bases neurobiológicas do TDAH. Além disso, a respeito da *SYT1*, estudos moleculares,

com modelos animais e culturas celulares podem auxiliar na compreensão de mecanismos subjacentes ao seu efeito em fenótipos psiquiátricos e na integridade da substância branca. Considerando os dados longitudinais, outra perspectiva desse trabalho é avaliar o papel da *SYT1* nos desfechos ou trajetórias de TDAH, incluindo não só variantes genéticas, mas também variação epigenética, considerando padrões de metilação do gene ao longo do tempo.

Assim, está claro que o horizonte repleto de perguntas sobre a genética e neuroimagem no TDAH é muito mais extenso do que o caminho de respostas já percorrido. No entanto, se levarmos em conta a trajetória de mais de 2000 anos de indagações sobre esse intrigante fenótipo, é possível afirmar que a velocidade com que os avanços vêm sendo obtidos na última década é algo nunca antes experimentado e extremamente promissor.

Referências Bibliográficas

- Able SL, Johnston JA, Adler LA and Swindle RW (2007) Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med* 37:97–107. doi: 10.1017/S0033291706008713
- Adams HHH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Rentería ME, Trompet S, Arias-Vasquez A, Seshadri S, Desrivières S et al. (2016) Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci* 19:1569–1582. doi: 10.1038/nn.4398
- Agnew-Blais JC, Polanczyk G V., Danese A, Wertz J, Moffitt TE and Arseneault L (2016) Evaluation of the persistence, remission, and emergence of Attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry* 73:713–720. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0465
- Agnew-blais JC, Polanczyk G V and Danese A (2018) Young adult mental health and functional outcomes among individuals with remitted , persistent and late-onset. *Br J Psychiatry* 213:526–534. doi: 10.1192/bjp.2018.97.Young
- Albajara Sáenz A, Villemonteix T and Massat I (2019) Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 61:399–405. doi: 10.1111/dmcn.14050
- Albaugh MD, Hudziak JJ, Ing A, Chaarani B, Barker E, Jia T, Lemaitre H, Watts R, Orr C, Spechler PA et al. (2019) White matter microstructure is associated with hyperactive/inattentive symptomatology and polygenic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of adolescents. *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/s41386-019-0383-y
- Aleman S, Jansen PR, Muetzel RL, Marques N, El Marroun H, Jaddoe VWV, Polderman TJC, Tiemeier H, Posthuma D and White T (2019) Common Polygenic Variations for Psychiatric Disorders and Cognition in Relation to Brain Morphology in the General Pediatric Population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58:600–607. doi: 10.1016/j.jaac.2018.09.443
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ, Bruss J and Zhang W (2003) Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage* 18:880–894. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00034-X
- Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernández-Bouzas A, Ávila D and Martínez RB (2010) Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: A cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 44:1214–1223. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.04.026

Ambrosino S, De Zeeuw P, Wierenga LM, Van Dijk S and Durston S (2017) What can cortical development in attention-deficit/ hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved? *Cereb Cortex* 27:4624–4634. doi: 10.1093/cercor/bhx182

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - 5th Version*.

American Psychiatric Association (1968) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 2nd Version*.

Amiri S, Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Eslami AJ, Navali A mohammad and Saedi F (2011) Association of adult attention deficit/hyperactivity disorder and traffic injuries in Tabriz - Iran. *Iran J Psychiatry* 6:61–65.

Aoki Y, Cortese S and Castellanos FX (2018) Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 59:193–202. doi: 10.1111/jcpp.12778

Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K et al. (1997) Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211–21.

Barkley R a and Brown TE (2008) Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr* 13:977–84.

Barkley RA (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121:65–94. doi: 10.1037/0033-2909.121.1.65

Barkley RA and Biederman J (1997) Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention- deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1204–1210. doi: 10.1097/00004583-199709000-00012

Barkley RA, Fischer M, Smallish L and Fletcher K (2004) Young adult follow-up of hyperactive children: Antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 45:195–211. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00214.x

Barkley RA, Fischer M, Smallish L and Fletcher K (2006) Young adult outcome of hyperactive children: Adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:192–202. doi: 10.1097/01.chi.0000189134.97436.e2

Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GJ and Bush T (2002) Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: Knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 8:655–

672. doi: 10.1017/S1355617702801345

Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. *NMR Biomed* 15:435–455. doi: 10.1002/nbm.782

Bell RP, Foxe JJ, Nierenberg J, Hoptman MJ and Garavan H (2011) Assessing white matter integrity as a function of abstinence duration in former cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend* 114:159–168. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.10.001

Bergen SE and Petryshen TL (2012) Genome-wide association studies of schizophrenia: Does bigger lead to better results? *Curr Opin Psychiatry* 25:76–82. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035dd

Bessette KL and Stevens MC (2019) Neurocognitive Pathways in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and White Matter Microstructure. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 4:233–242. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.09.007

Biederman J (2003) The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review. *Am J Psychiatry* 160:942–948. doi: 10.1176/appi.ajp.164.6.942

Biederman J and Faraone S V. (2006) The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. *MedGenMed Medscape Gen. Med.* 8:

Biederman J, Faraone S V., Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC and Aleardi M (2006) Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 67:524–540. doi: 10.4088/JCP.v67n0403

Biederman J, Mick E and Faraone S V. (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity ... *Am J Psychiatry* 157:816. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.816

Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J and Faraone S V. (2010) How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 177:299–304. doi: 10.1016/j.psychres.2009.12.010

Bogdan R, Salmeron BJ, Carey CE, Agrawal A, Calhoun VD, Garavan H, Hariri AR, Heinz A, Hill MN, Holmes A et al. (2017) Imaging Genetics and Genomics in Psychiatry: A Critical Review of Progress and Potential. *Biol Psychiatry* 82:165–175. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.030

Bonvicini C, Faraone S V. and Scassellati C (2016) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21:872–884. doi: 10.1038/mp.2016.74

- Bosiacki M, Gąssowska-Dobrowolska M, Kojder K, Fabiańska M, Jeżewski D, Gutowska I and Lubkowska A (2019) Perineuronal Nets and Their Role in Synaptic Homeostasis. *Int J Mol Sci* 20:4108. doi: 10.3390/ijms20174108
- Brikell I, Kuja-halkola R and Larsson H (2015) Heritability of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. 406–413. doi: 10.1002/ajmg.b.32335
- Brown TE (2002) DSM-IV: ADHD and Executive Function Impairments. *Adv Stud Med* 2:910–914.
- Casey BJ and Durston S (2006) From behavior to cognition to the brain and back: What have we learned from functional imaging studies of attention deficit hyperactivity disorder? *Am J Psychiatry* 163:957–960. doi: 10.1176/ajp.2006.163.6.957
- Castellanos FX and Proal E (2012) Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci* 16:17–26. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.007
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP and Tannock R (2006) Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10:117–123. doi: 10.1016/j.tics.2006.01.011
- Castellanos FX and Tannock R (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3:617–628. doi: 10.1038/nrn896
- Caye A, Rocha TBM, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, Goncalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC et al. (2016a) Attention-deficit hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood. *JAMA Psychiatry* 73:705–712.
- Caye A, Sibley MH, Swanson JM and Rohde LA (2017) Late-Onset ADHD: Understanding the Evidence and Building Theoretical Frameworks. *Curr Psychiatry Rep.* doi: 10.1007/s11920-017-0858-7
- Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, Arseneault L, Hechtman L, Arnold LE, Niclasen J, Moffitt T and Rohde LA (2016b) Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Curr Psychiatry Rep.* doi: 10.1007/s11920-016-0750-x
- Cha J, Fekete T, Siciliano F, Biezonski D, Greenhill L, Pliszka SR, Blader JC, Krain Roy A, Leibenluft E and Posner J (2015) Neural correlates of aggression in medication-naive children with ADHD: Multivariate analysis of morphometry and tractography. *Neuropsychopharmacology* 40:1717–1725. doi: 10.1038/npp.2015.18
- Chandra S, Biederman J and Faraone S V. (2016) Assessing the Validity of the Age at Onset Criterion for Diagnosing ADHD in DSM-5 . *J Atten Disord*

108705471662971. doi: 10.1177/1087054716629717

Charach A, Yeung E, Climans T and Lillie E (2011) Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: Comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:9–21. doi: 10.1016/j.jaac.2010.09.019

Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, Zhou M, Wu M, Huang X and Gong Q (2016) A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 68:838–847. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.022

Chen X, Sachdev PS, Wen W and Anstey KJ (2007) Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 36:691–699. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.063

Chesney E, Goodwin GM and Fazel S (2014) Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry* 13:153–160. doi: 10.1002/wps.20128

Choi SW and O'Reilly PF (2019) PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data. *Gigascience*. doi: 10.1093/gigascience/giz082

Consortium TB, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P et al. (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* (80-) 360:eaap8757.

Conway ARA, Cowan N and Bunting MF (2001) The cocktail party phenomenon revisited: The importance of working memory capacity. *Psychon Bull Rev* 8:331–335. doi: 10.3758/BF03196169

Cross-Disorder G of the PGC (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381:1371–1379. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1. Identification

Cross-Disorder G of the PGC (2019) Genome wide meta-analysis identifies genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *bioRxiv*. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/528117>. The

Cupertino RB, Schuch JB, Bandeira CE, da Silva BS, Rovaris DL, Kappel DB, Contini V, Salatino-Oliveira A, Vitola ES, Karam RG et al. (2016) Replicated association of Synaptotagmin (SYT1) with ADHD and its broader influence in externalizing behaviors. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.01.007

Daley D and Birchwood J (2010) ADHD and academic performance: Why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child Care Health Dev* 36:455–464. doi:

10.1111/j.1365-2214.2009.01046.x

Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB and Pedersen MG (2015) Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet* 385:2190–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61684-6

Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ and Eastaer S (2012) A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0031500

de Haan L, Egberts ACG and Heerdink ER (2015) The relation between risk-taking behavior and alcohol use in young adults is different for men and women. *Drug Alcohol Depend* 155:222–227. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.07.013

De Kovel CGF, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, Kluck C, Muhle H, Von Spiczak S, Ostertag P et al. (2010) Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 133:23–32. doi: 10.1093/brain/awp262

Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, Baldursson G, Belliveau R, Bybjerg-Grauholm J, Bækvad-Hansen M et al. (2019) Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51:63–75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7

Desman C, Petermann F and Hampel P (2008) Deficit in response inhibition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Impact of motivation? *Child Neuropsychol* 14:483–503. doi: 10.1080/09297040701625831

Dirlikov B, Shiels Rosch K, Crocetti D, Denckla MB, Mahone EM and Mostofsky SH (2015) Distinct frontal lobe morphology in girls and boys with ADHD. *NeuroImage Clin* 7:222–229. doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.010

Doyle AE, Faraone S V., Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J and Biederman J (2005) Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 46:774–803. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01476.x

Du Rietz E, Coleman J, Glanville K, Choi SW, O'Reilly PF and Kuntsi J (2018) Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:635–643. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.11.013

DuPaul GJ, Weyandt LL, O'Dell SM and Varejao M (2009) College students with ADHD: Current status and future directions. *J Atten Disord* 13:234–250. doi: 10.1177/1087054709340650

Eagle DM and Robbins TW (2003) Inhibitory Control in Rats Performing a Stop-Signal Reaction-Time Task: Effects of Lesions of the Medial Striatum and d-Amphetamine. *Behav Neurosci* 117:1302–1317. doi: 10.1037/0735-7044.117.6.1302

Edvinsson D and Ekselius L (2017) Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi: 10.1007/s00406-017-0850-6

Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F, Shi S, Miller KL, Douaud G, Marchini J and Smith SM (2018) Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. *Nature* 562:210–216. doi: 10.1038/s41586-018-0571-7

Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z and Bullmore E (2008) Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 8:51. doi: 10.1186/1471-244X-8-51

Faraone S V. and Biederman J (2016) Can attention-deficit/hyperactivity disorder onset occur in adulthood? *JAMA Psychiatry* 73:655–656. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0400

Faraone S V., Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson JJ and Seidman L (2006a) Neuropsychological Studies of Late Onset and Subthreshold Diagnoses of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 60:1081–1087. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.060

Faraone S V., Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ and Monuteaux MC (2006b) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: Are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 163:1720–1729. doi: 10.1176/ajp.2006.163.10.1720

Faraone S V., Bonvicini C and Scassellati C (2014) Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Curr Psychiatry Rep*. doi: 10.1007/s11920-014-0497-1

Faraone S V., Kunwar A, Adamson J and Biederman J (2009) Personality traits among ADHD adults: Implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med* 39:685–693. doi: 10.1017/S0033291708003917

Faraone S V. and Larsson H (2018) Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24:562–575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0

Faraone S V, Biederman J and Mick E (2006c) The age-dependent decline of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36:159–165. doi: 10.1017/s003329170500471x

Fatseas M, Debrabant R and Auriacombe M (2012) The diagnostic accuracy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with substance use disorders.

Curr Opin Psychiatry 25:219–25. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283523d7c

First MB and Gibbon M (2004) The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol. 2: Personality assessment. pp 134–143

Flory K, Molina BSG, Pelham WE, Gnagy E and Smith B (2006) Childhood ADHD predicts risky sexual behavior in young adulthood. *J Clin Child Adolesc Psychol* 35:571–577. doi: 10.1207/s15374424jccp3504_8

Franx W, Zwiers MP, Mennes M, Oosterlaan J, Heslenfeld D, Hoekstra PJ, Hartman CA, Franke B, Faraone S V., O'Dwyer L et al. (2015) White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 56:1289–1297. doi: 10.1111/jcpp.12379

Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Bilbow A, Buitelaar JK, Cormand B, Faraone S V., Ginsberg Y, Haavik J et al. (2018) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol* 28:1059–1088. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.001

Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Casas M et al. (2010) Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 35:656–664. doi: 10.1038/npp.2009.170

Frodl T and Skokauskas N (2012) Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125:114–126. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x

Garcia CR, Bau CHD, Silva KL, Callegari-Jacques SM, Salgado C a I, Fischer a. G, Victor MM, Sousa NO, Karam RG, Rohde L a. et al. (2012) The burdened life of adults with ADHD: Impairment beyond comorbidity. *Eur Psychiatry* 27:309–313. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.08.002

Ge JF, Qi CC and Zhou JN (2013) Imbalance of leptin pathway and hypothalamus synaptic plasticity markers are associated with stress-induced depression in rats. *Behav Brain Res* 249:38–43. doi: 10.1016/j.bbr.2013.04.020

Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, Johnson M, Rothenberger A and Niklasson L (2004) Co-existing disorders in ADHD - Implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:80–92. doi: 10.1007/s00787-004-1008-4

Ginsberg Y, Hirvikoski T and Lindfors N (2010) Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry*. doi: 10.1186/1471-244X-10-112

Gizer IR, Ficks C and Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 126:51–90. doi: 10.1007/s00439-009-0694-x

Gobinath AR, Choleris E and Galea LAM (2017) Sex, hormones, and genotype interact to influence psychiatric disease, treatment, and behavioral research. *J Neurosci Res* 95:50–64. doi: 10.1002/jnr.23872

Gong G, He Y and Evans AC (2011) Brain connectivity: Gender makes a difference. *Neuroscientist* 17:575–591. doi: 10.1177/1073858410386492

Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ and Frackowiak RSJ (2001) Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: A voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:685–700. doi: 10.1006/nimg.2001.0857

Gottesman II and Gould TD (2003) The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American J Psychiatry* 160:636–645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636

Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, Colodro-Conde L, Bralten J, Hibar DP, Lind PA, Pizzagalli F, Ching CRK, McMahon MAB et al. (2018) The genetic architecture of the human cerebral cortex. *bioRxiv*

Graves TD and Hanna MG (2005) Neurological channelopathies. *Postgrad Med J* 81:20–32. doi: 10.1136/pgmj.2004.022012

Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, Van Hulzen KJE, Rommelse N, Schweren LJS, Hoekstra PJ, Hartman CA, Heslenfeld D et al. (2015) Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 72:490–499. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3162

Gudjonsson GH, Sigurdsson JF, Adalsteinsson TF and Young S (2013) The Relationship Between ADHD Symptoms, Mood Instability, and Self-Reported Offending. *J Atten Disord* 17:339–346. doi: 10.1177/1087054711429791

Guimarães-da-Silva PO, Silva KL, Grevet EH, Salgado CAI, Karam RG, Victor MM, Vitola ES, Mota NR, Fischer AG, Picon FA et al. (2012) Does age of onset of impairment impact on neuropsychological and personality features of adult ADHD? *J Psychiatr Res* 46:1307–1311. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.06.010

Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P and Gur RE (1999) Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults:

- Correlations with cognitive performance. *J Neurosci* 19:4065–4072. doi: 10.1523/jneurosci.19-10-04065.1999
- Haan J, Terwindt GM, Van Den Maagdenberg AMJM, Stam AH and Ferrari MD (2008) A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 28:105–113. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01460.x
- Hatsukami DK and Fischman MW (1996) Crack cocaine and cocaine hydrochloride: Are the differences myth or reality? *J Am Med Assoc* 276:1580–1588. doi: 10.1001/jama.276.19.1580
- Henry B, Moffitt TE, Caspi A, Langley J and Silva PA (1994) On the “Remembrance of Things Past”: A Longitudinal Evaluation of the Retrospective Method. *Psychol Assess* 6:92–101. doi: 10.1037/1040-3590.6.2.92
- Hibar D, JL S, ME R, A A-V, S D, N J, R T, K W, L A, M A et al. (2015a) Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*. doi: 10.1038/nature14101
- Hibar DP, Stein JL, Renteria ME, Arias-Vasquez A, Desrivieres S, Jahanshad N, Toro R, Wittfeld K, Abramovic L, Andersson M et al. (2015b) Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature* 520:224–229. doi: 10.1038/nature14101
- Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB and Fjell AM (2013) The structure of the cerebral cortex across adult life: Age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex* 23:2521–2530. doi: 10.1093/cercor/bhs231
- Hong SB, Zalesky A, Fornito A, Park S, Yang YH, Park MH, Song IC, Sohn CH, Shin MS, Kim BN et al. (2014) Connectomic disturbances in attention-deficit/hyperactivity disorder: A whole-brain tractography analysis. *Biol Psychiatry* 76:656–663. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.013
- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, van Hulzen KJE, Medland SE, Shumskaya E, Jahanshad N et al. (2017) Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry* di:1–10. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30049-4
- Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, Jahanshad N, Sudre G, Wolfers T, Earl EA et al. (2019) Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* appi.ajp.2019.1. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091033
- Hosain GMM, Berenson AB, Tennen H, Bauer LO and Wu ZH (2012) Attention deficit hyperactivity symptoms and risky sexual behavior in young adult women.

- J Women's Heal 21:463–468. doi: 10.1089/jwh.2011.2825
- Hoza B (2007) Peer functioning in children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 32:655–663. doi: 10.1093/jpepsy/jsm024
- Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H and Moore AN (2012) Evaluating vigilance deficits in ADHD: A meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 121:360–371. doi: 10.1037/a0027205
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, Brans RGH, van Haren NEM, Baaré WFC, van Oel CJ, Collins DL, Evans AC and Kahn RS (2006) Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 31:482–488. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.056
- Hutchinson AD, Mathias JL and Banich MT (2008) Corpus Callosum Morphology in Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology* 22:341–349. doi: 10.1037/0894-4105.22.3.341
- Ilbegi S, Groenman AP, Schellekens A, Hartman CA, Hoekstra PJ, Franke B, Faraone S V., Rommelse NNJ and Buitelaar JK (2018) Substance use and nicotine dependence in persistent, remittent, and late-onset ADHD: A 10-year longitudinal study from childhood to young adulthood. *J Neurodev Disord*. doi: 10.1186/s11689-018-9260-y
- Jacobson LA, Peterson DJ, Rosch KS, Crocetti D, Mori S and Mostofsky SH (2015) Sex-Based Dissociation of White Matter Microstructure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54:938–946. doi: 10.1016/j.jaac.2015.08.014
- Jahanshad N, Toga AW, Thompson PM, Kochunov P V, Hong LE, Sprooten E, Glahn DC, Sussmann JE, McIntosh AM, Mandl RC et al. (2013) Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis. *A Pilot Proj Enigm Work Gr* 81:455–469. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.061
- Jensen PS, Martin D and Cantwell DP (1997) Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1065–1079. doi: 10.1097/00004583-199708000-00014
- Kanaan RA, Allin M, Picchioni M, Barker GJ, Daly E, Shergill SS, Woolley J and McGuire PK (2012) Gender differences in white matter microstructure. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0038272
- Kanaan RA, Chaddock C, Allin M, Picchioni MM, Daly E, Shergill SS and McGuire PK (2014) Gender influence on white matter microstructure: A tract-based spatial statistics analysis. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0091109

Kane MJ, Conway ARA, Bleckley MK and Engle RW (2001) A controlled-attention view of working-memory capacity. *J Exp Psychol Gen* 130:169–183. doi: 10.1037/0096-3445.130.2.169

Karam RG, Bau CHD, Salgado C a I, Kalil KLS, Victor MM, Sousa NO, Vitola ES, Picon F a., Zeni GD, Rohde L a. et al. (2009) Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res* 43:697–701. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.10.001

Karam RG, Breda V, Picon FA, Rovaris DL, Victor MM, Salgado CAI, Vitola ES, Silva KL, Guimarães-da-Silva PO, Mota NR et al. (2015) Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study. *Psychol Med* 45:2045–56. doi: 10.1017/S0033291714003183

Karam RG, Rovaris DL, Breda V, Picon FA, Victor MM, Salgado CAI, Vitola ES, Mota NR, Silva KL, Meller M et al. (2017) Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults. *Acta Psychiatr Scand* 136:210–219. doi: 10.1111/acps.12757

Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A and Klassen LJ (2017) Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. doi: 10.1186/s12888-017-1463-3

Kessler RC, Adler L, Barkley R a, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone S V, Ph D, Greenhill L, Howes MJ et al. (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716–723. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.716.The

Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, Tannock R and Castellanos FX (2010) The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 167:14–16. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060796

King JB, Yurgelun-Todd D, Stoeckel A, Di Muzio JM and Lopez-Larson MP (2015) Sex differences in white matter integrity in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Front Neurosci*. doi: 10.3389/fnins.2015.00232

Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, Dammers J, Arias-Vásquez A, Hoogman M and Franke B (2017) Brain imaging genetics in ADHD and beyond – mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci Biobehav Rev*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.013

Klein M, Walters RK, Demontis D, Stein JL, Hibar DP, Adams HH, Bralten J, Mota NR, Schachar R, Sonuga-Barke E et al. (2019) Genetic markers of ADHD-related variations in intracranial volume. *Am J Psychiatry* 176:228–238. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18020149

Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Belsky ER, Hutchison JA, Lashua-shriftman E and Castellanos FX (2012) Clinical and Functional Outcome of Childhood ADHD 33 Years Later. *Arch Gen Psychiatry* 69:1295–1303. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271.Clinical

Kochunov P, Fu M, Nugent K, Wright SN, Du X, Muellerklein F, Morrissey M, Eskandar G, Shukla DK, Jahanshad N et al. (2016) Heritability of complex white matter diffusion traits assessed in a population isolate. *Hum Brain Mapp* 37:525–535. doi: 10.1002/hbm.23047

Kotsopoulos N, Connolly MP, Sobanski E and Postma MJ (2013) The fiscal consequences of ADHD in Germany: A quantitative analysis based on differences in educational attainment and lifetime earnings. *J Ment Health Policy Econ* 16:27–33.

Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER and LaForge KS (2005) Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 8:1450–1457. doi: 10.1038/nn1583

Lane SD, Steinberg JL, Ma L, Hasan KM, Kramer LA, Zuniga EA, Narayana PA and Moeller FG (2010) Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0011591

Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L and Tucha O (2010) The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord* 2:241–255. doi: 10.1007/s12402-010-0045-8

Lasky-Su J, Anney RJJ, Neale BM, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J et al. (2008) Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 147:1355–1358. doi: 10.1002/ajmg.b.30869

Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghzian O, Zacher M, Nguyen-Viet TA, Bowers P, Sidorenko J, Karlsson Linnér R et al. (2018) Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet* 50:1112–1121. doi: 10.1038/s41588-018-0147-3

Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R and Glass K (2011) Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 31:328–341. doi: 10.1016/j.cpr.2011.01.006

Lee YH and Song GG (2018) BDNF 196 G/A and COMT Val158Met Polymorphisms and Susceptibility to ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 22:872–877. doi: 10.1177/1087054715570389

- Li JJ (2019) Assessing phenotypic and polygenic models of ADHD to identify mechanisms of risk for longitudinal trajectories of externalizing behaviors. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. doi: 10.1111/jcpp.13071
- Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, Silverman AB and Rotrosen JP (2008) Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 92:164–172. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.07.019
- Lin Y-J, Yang L-K and Gau SS-F (2015) Psychiatric comorbidities of adults with early- and late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. doi: 10.1177/0004867415609423
- Liu Y, Mellem MS, Gonzalez H, Kollada M, Atul R, Madrid A, Martin WJ and Ahammad P (2018) Highly Predictive Transdiagnostic Features Shared across Schizophrenia , Bipolar Disorder , and ADHD Identified Using a. bioRxiv. doi: 10.1101/453951
- Loe IM and Feldman HM (2007) Academic and educational outcomes of children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 32:643–654.
- Lui M and Tannock R (2007) Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. *Behav Brain Funct*. doi: 10.1186/1744-9081-3-12
- Luo Y, Weibman D, Halperin JM and Li X (2019) A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum Neurosci* 13:1–12. doi: 10.3389/fnhum.2019.00042
- Ma L, Hasan KM, Steinberg JL, Narayana PA, Lane SD, Zuniga EA, Kramer LA and Moeller FG (2009) Diffusion tensor imaging in cocaine dependence: Regional effects of cocaine on corpus callosum and effect of cocaine administration route. *Drug Alcohol Depend* 104:262–267. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.020
- Mao AR and Findling RL (2014) Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med* 126:42–51. doi: 10.3810/pgm.2014.09.2799
- Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S and Tannock R (2005) A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:377–384. doi: 10.1097/01.chi.0000153228.72591.73
- McGough JJ and Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 161:1948–1956. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.1948
- McKay DR, Knowles EEM, Winkler AAM, Sprooten E, Kochunov P, Olvera RL, Curran JE, Kent JW, Carless MA, Goring HHH et al. (2014) Influence of age, sex

and genetic factors on the human brain. *Brain Imaging Behav* 8:143–152. doi: 10.1007/s11682-013-9277-5

Menzler K, Belke M, Wehrmann E, Krakow K, Lengler U, Jansen A, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F and Knake S (2011) Men and women are different: Diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage* 54:2557–2562. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.029

Miller CJ, Newcorn JH and Halperin JM (2010) Fading memories: Retrospective recall inaccuracies in ADHD. *J Atten Disord* 14:7–14. doi: 10.1177/1087054709347189

Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk G V et al. (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* appiajp201514101266. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266

Molina BSG and Pelham WE (2003) Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol* 112:497–507. doi: 10.1037/0021-843X.112.3.497 LK - http://huji-primo.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/972HUJI/972HUJI_SP?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=0021843X&id=doi:10.1037%2F0021-843X.112.3.497&atitle=Childhood+predictors+of+adolescent+substance+use+in+a+longitudinal+study+of+children+with+ADHD&stitle=J.+Abnorm.+Psychol.&title=Journal+of+Abnormal+Psychology&volume=112&issue=3&spage=497&epage=507&aualast=Molina&aufirst=Brooke+S.+G.&auinit=B.S.G.&aufull=Molina+B.S.G.&coden=JAPCA&isbn=&pages=497-507&date=2003&auinit

Molina BSG and Pelham WE (2014) Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of substance use disorder: Developmental considerations, potential pathways, and opportunities for research. *Annu Rev Clin Psychol* 10:607–639.

Mostert JC, Onnink AMH, Klein M, Dammers J, Harneit A, Schulten T, van Hulzen KJE, Kan CC, Slaats-Willemsse D, Buitelaar JK et al. (2015) Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic analysis of neuropsychological measurements. *Eur Neuropsychopharmacol*. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.010

N. M, J. B, E.M. V, G. B, J. K, D.N. K, V.S. C, S.V. F and L.J. S (2007) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 17:1364–1375. doi: 10.1093/cercor/bhl047

Nadeau KG (2005) Career choices and workplace challenges for individuals with

ADHD. *J Clin Psychol* 61:549–563. doi: 10.1002/jclp.20119

Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, De Leeuw CA, Bryois J, Savage JE, Hammerschlag AR, Skene NG, Muñoz-Manchado AB et al. (2018a) Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genet* 50:920–927. doi: 10.1038/s41588-018-0151-7

Nagel M, Watanabe K, Stringer S, Posthuma D and Van Der Sluis S (2018b) Item-level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism. *Nat Commun.* doi: 10.1038/s41467-018-03242-8

Nakao T, Radua J, Rubia K and Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 168:1154–1163. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281

Narayana PA, Herrera JJ, Bockhorst KH, Esparza-Coss E, Xia Y, Steinberg JL and Moeller FG (2014) Chronic cocaine administration causes extensive white matter damage in brain: Diffusion tensor imaging and immunohistochemistry studies. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 221:220–230. doi: 10.1016/j.pscychresns.2014.01.005

Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del’Homme M, Caplan R, Toga AW, McCracken JT and Levitt JG (2009) Widespread Cortical Thinning Is a Robust Anatomical Marker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:1014–1022. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b395c0

Nigg JT (2001) Is ADHD a Disinhibitory Disorder? *Psychol Bull* 127:571–598.

Nigg JT and Casey BJ (2005) An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 17:785–806. doi: 10.1017/S0954579405050376

Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE and Sonuga-Barke EJS (2005) Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 57:1224–1230. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.025

Nishino J, Ochi H, Kochi Y, Tsunoda T and Matsui S (2018) Sample Size for Successful Genome-Wide Association Study of Major Depressive Disorder. *Front Genet.* doi: 10.3389/fgene.2018.00227

Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J and Rubia K (2016) Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: A comparative

meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73:815–825. doi:
10.1001/jamapsychiatry.2016.0700

O'Dwyer L, Lambertson F, Bokde ALW, Ewers M, Faluyi YO, Tanner C, Mazoyer B, O'Neill D, Bartley M, Collins R et al. (2012) Sexual dimorphism in healthy aging and mild cognitive impairment: A DTI study. *PLoS One*. doi:
10.1371/journal.pone.0037021

Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, te Wildt B, Wiese B, Ziegenbein M, Emrich HM and Schneider U (2007) Nicotine and alcohol dependence in patients with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol* 42:539–543. doi: 10.1093/alcalc/agm069

Onnink AMH, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J and Franke B (2014) Brain alterations in adult ADHD: Effects of gender, treatment and comorbid depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:397–409. doi:
10.1016/j.euroneuro.2013.11.011

Osaka N, Logie RH and D'Esposito M (2012) The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Cogn Neurosci Work Mem*. doi:
10.1093/acprof:oso/9780198570394.001.0001

Owens EB and Hinshaw SP (2019) Adolescent Mediators of Unplanned Pregnancy among Women with and without Childhood ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. doi: 10.1080/15374416.2018.1547970

Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS and Hulshoff Pol HE (2007) Genetic influences on human brain structure: A review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp* 28:464–473. doi: 10.1002/hbm.20398

Poissant H, Rapin L, Chenail S and Mendrek A (2016) Forethought in Youth with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: An fMRI Study of Sex-Specific Differences. *Psychiatry J* 2016:1–8. doi: 10.1155/2016/6810215

Polanczyk G, Caspi A, Houts R, Kollins SH, Rohde LA and Moffitt TE (2010) Implications of Extending the ADHD Age-of-Onset Criterion to Age 12: Results from a Prospectively Studied Birth Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:210–216. doi: 10.1097/00004583-201003000-00004

Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J and Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942–948. doi: 10.1176/appi.ajp.164.6.942

Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, Lerch JP, He Y, Zijdenbos A, Kelly C et al. (2011) Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 68:1122–1134. doi:

10.1001/archgenpsychiatry.2011.117

Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Fernández-Arana F and Casas M (2014) Addressing the lack of studies in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 14:553–567. doi: 10.1586/14737175.2014.908708

Rappoport MD, Alderson RM, Kofler MJ, Sarver DE, Bolden J and Sims V (2008) Working memory deficits in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): The contribution of central executive and subsystem processes. *J Abnorm Child Psychol* 36:825–837. doi: 10.1007/s10802-008-9215-y

Rasmussen K, Almvik R and Levander S (2001) Attention deficit hyperactivity disorder, reading disability, and personality disorders in a prison population. *J Am Acad Psychiatry Law* 29:186–193.

Riecher-Rössler A (2018) Introduction: Gender-specific issues relative to mental illness. *Psychiatr Times* 35:8.

Rooney M, Chronis-Tuscano AM and Huggins S (2015) Disinhibition Mediates the Relationship Between ADHD and Problematic Alcohol Use in College Students. *J Atten Disord* 19:313–327. doi: 10.1177/1087054712459885

Ros R and Graziano PA (2018) Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *J Clin Child Adolesc Psychol* 47:213–235. doi: 10.1080/15374416.2016.1266644

Rosch KS, Mostofsky SH and Nebel MB (2018) ADHD-related sex differences in fronto-subcortical intrinsic functional connectivity and associations with delay discounting. *J Neurodev Disord*. doi: 10.1186/s11689-018-9254-9

Rössler W (2016) The stigma of mental disorders. *EMBO Rep* 17:1250–1253. doi: 10.15252/embr.201643041

Rucklidge JJ (2010) Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Clin North Am* 33:357–373. doi: 10.1016/j.psc.2010.01.006

Rutter M, Caspi A and Moffitt TE (2003) Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: Unifying issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 44:1092–1115. doi: 10.1111/1469-7610.00194

Sagvolden T, Aase H, Zeiner P and Berger D (1998) Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 94:61–71. doi: 10.1016/S0166-4328(97)00170-8

Sanvicente-Vieira B, Rovaris DL, Ornell F, Sordi A, Rothmann LM, Niederauer JPO, Schuch JB, von Diemen L, Kessler FHP and Grassi-Oliveira R (2019) Sex-based differences in multidimensional clinical assessments of early-abstinence

crack cocaine users. PLoS One. doi: 10.1371/journal.pone.0218334

Satizabal CL, Adams HH, Hibar DP, White CC, Stein JL, Scholz M, Sargurupremraj M, Jahanshad N, Smith A V, Bis JC et al. (2019) Genetic Architecture of Subcortical Brain Structures in 38,851 Individuals. *Nat Genet*. doi: doi:10.1038/s41588-019-0511-y

Saules KK, Pomerleau CS and Schubiner H (2003) Patterns of inattentive and hyperactive symptomatology in cocaine-addicted and non-cocaine-addicted smokers diagnosed with adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 22:71–78. doi: 10.1300/J069v22n02_06

Shankman SA and Gorka SM (2015) Psychopathology research in the RDoC era: Unanswered questions and the importance of the psychophysiological unit of analysis. *Int J Psychophysiol* 98:330–337. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.01.001.Psychopathology

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J and Rapoport JL (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19649–19654. doi: 10.1073/pnas.0707741104

Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A and Greenstein D (2012) Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 72:191–197. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.031

Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, Arnold LE, Caye A, Kennedy TM, Roy A et al. (2017) Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030298

Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A and Bellgrove MA (2016) Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: Contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex* 82:1–10. doi: 10.1016/j.cortex.2016.05.012

Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A and Bitter I (2009) Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194:204–211. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048827

Skogli EW, Teicher MH, Andersen PN, Hovik KT and Øie M (2013) ADHD in girls and boys - gender differences in co-existing symptoms and executive function measures. *BMC Psychiatry*. doi: 10.1186/1471-244X-13-298

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM et al. (2006) Tract-based

spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31:1487–1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024

Smith SM and Nichols TE (2009) Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 44:83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061

Sobanski E (2006) Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:26–31. doi: 10.1007/s00406-006-1004-4

Sokolov BP, Tcherepanov AA, Haroutunian V and Davis KL (2000) Levels of mRNAs encoding synaptic vesicle and synaptic plasma membrane proteins in the temporal cortex of elderly schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 48:184–196. doi: 10.1016/S0006-3223(00)00875-1

Solanto M V. (2017) Child vs adult onset of attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 74:421–422. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2782

Solanto M V., Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S and Turkel E (2001) The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: A supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 29:215–228. doi: 10.1023/A:1010329714819

Solanto M V (2018) The Prevalence of “ Late-Onset ” ADHD in a Clinically Referred Adult Sample. doi: 10.1177/1087054718765672

Solberg BS, Halmøy A, Engeland A, Igland J, Haavik J and Klungsoyr K (2018) Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 137:176–186. doi: 10.1111/acps.12845

Sonuga-Barke EJS (2005) Causal models of ADHD: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 57:1231–1238.

Sonuga-Barke EJS (2003) The dual pathway model of AD/HD: An elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. pp 593–604

Sonuga-Barke EJS and Castellanos FX (2007) Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31:977–986. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.02.005

Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad RE, Winkler AM, Toro R, Appel K, Bartecek R, Bergmann Ø et al. (2012) Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet*

44:552–561. doi: 10.1038/ng.2250

Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, Downey P, Elliott P, Green J, Landray M et al. (2015) UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLoS Med.* doi: 10.1371/journal.pmed.1001779

Sudre G, Choudhuri S, Szekely E, Bonner T, Goduni E, Sharp W and Shaw P (2017) Estimating the heritability of structural and functional brain connectivity in families affected by attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 74:76–84. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3072

Sudre G, Frederick J, Sharp W, Ishii-Takahashi A, Mangalmurti A, Choudhury S and Shaw P (2019) Mapping associations between polygenic risks for childhood neuropsychiatric disorders, symptoms of attention deficit hyperactivity disorder, cognition, and the brain. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-019-0350-3

Sudre G, Mangalmurti A and Shaw P (2018) Growing out of attention deficit hyperactivity disorder: Insights from the “remitted” brain. *Neurosci Biobehav Rev* 94:198–209. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.010

Sullivan P, Andreassen OA, Anney R, Asherson P, Ashley-Koch A, Blackwood D, Boomsma DI, Breen G, Buitelaar J, Bulik CM et al. (2012) Don't give up on GWAS. *Mol Psychiatry* 17:2–3. doi: 10.1038/mp.2011.94

Swensen AR, Birnbaum HG, Secnik K, Marynchenko M, Greenberg P and Claxton A (2003) Attention-deficit/hyperactivity disorder: Increased costs for patients and their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1415–1423. doi: 10.1097/00004583-200312000-00008

Thapar a, Harrington R and McGuffin P (2001) Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry* 179:224–9. doi: 10.1192/bjp.179.3.224

Thorell LB, Holst Y and Sjöwall D (2019) Quality of life in older adults with ADHD: links to ADHD symptom levels and executive functioning deficits. *Nord J Psychiatry* 73:409–416. doi: 10.1080/08039488.2019.1646804

Todd RD, Huang H and Henderson CA (2008) Poor utility of the age of onset criterion for DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: Recommendations for DSM-V and ICD-11. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 49:942–949. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01892.x

Torres VI, Vallejo D and Inestrosa NC (2017) Emerging Synaptic Molecules as Candidates in the Etiology of Neurological Disorders. *Neural Plast.* doi: 10.1155/2017/8081758

UNODC (2017) World Drug Report 2017.

- Valera EM, Faraone S V., Murray KE and Seidman LJ (2007) Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 61:1361–1369. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.011
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Faraone S V, Luman M, Hartman CA, Hoekstra PJ, Franke B, Buitelaar JK and Oosterlaan J (2014) Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53:790–799. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.001>
- Van Rooij D, Hartman CA, Mennes M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, Heslenfeld D, Faraone S V., Buitelaar JK and Hoekstra PJ (2015) Altered neural connectivity during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *NeuroImage Clin* 7:325–335. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.004
- Van Spronsen M and Hoogenraad CC (2010) Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:207–214. doi: 10.1007/s11910-010-0104-8
- Victor MM, S da Silva B, Kappel DB, Bau CHD and Grevet EH (2018) Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *Aust N Z J Psychiatry* 52:509–513. doi: 10.1177/0004867418769743
- Villemonteix T, De Brito SA, Slama H, Kavec M, Balériaux D, Metens T, Baijot S, Mary A, Peigneux P and Massat I (2015) Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. *Dev Cogn Neurosci* 14:32–37. doi: 10.1016/j.dcn.2015.06.001
- Wang Y, Xu Q, Li S, Li G, Zuo C, Liao S, Long Y, Li S and Joshi RM (2018) Gender differences in anomalous subcortical morphology for children with ADHD. *Neurosci Lett* 665:176–181. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.006
- Watters C, Adamis D, McNicholas F and Gavin B (2018) The impact of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood: A qualitative study. *Ir J Psychol Med* 35:173–179. doi: 10.1017/ipm.2017.21
- Wilens TE and Dodson W (2004) A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry* 65:1301–1313. doi: 10.4088/JCP.v65n1003
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V. and Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57:1336–1346. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.006

- Witelson SF, Glezer II and Kigar DL (1995) Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *J Neurosci* 15:3418–3428. doi: 10.1523/jneurosci.15-05-03418.1995
- Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB and Mostofsky SH (2009) Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp* 30:175–184. doi: 10.1002/hbm.20496
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH and Johnson GE (1976) Diagnosis and Treatment of Minimal Brain Dysfunction in Adults: A Preliminary Report. *Arch Gen Psychiatry* 33:1453–1460. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770120057005
- Xin J, Zhang Y, Tang Y and Yang Y (2019) Brain Differences Between Men and Women: Evidence From Deep Learning. *Front Neurosci*. doi: 10.3389/fnins.2019.00185
- Young SE, Friedman NP, Willcutt EG, Corley RP and Hewitt JK (2009) Behavioral Disinhibition: Liability for Externalizing Spectrum Disorders and Its Genetic and Environmental Relation to Response Inhibition Across Adolescence. *J Abnorm Psychol* 118:117–130. doi: 10.1037/a0014657
- Zaidi ZF (2010) Gender Differences in Human Brain: A Review. *Open Anat J* 2:37–55. doi: 10.2174/1877609401002010037
- Zhao B, Zhang J, Ibrahim JG, Luo T, Santelli RC, Li Y, Li T, Shan Y, Zhu Z, Zhou F et al. (2019) Large-scale GWAS reveals genetic architecture of brain white matter microstructure and genetic overlap with cognitive and mental health traits (n=17,706). *bioRxiv* 288555. doi: 10.1101/288555

10. Produções científicas adicionais e Premiações

10.1 Produção científica relacionadas a tese

10.1.1 SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond

SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond

Renata Basso Cupertino¹ · Djenifer B. Kappel¹ · Cibele Edom Bandeira¹ ·
Jaqueline Bohrer Schuch¹ · Bruna Santos da Silva¹ · Diana Müller¹ ·
Claiton Henrique Dotto Bau¹ · Nina Roth Mota¹

Received: 23 September 2015 / Accepted: 20 January 2016
© Springer-Verlag Wien 2016

Abstract Multiple biological processes throughout development require intracellular vesicular trafficking, where the SNARE (soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment protein (SNAP) receptors) complex plays a major role. The core proteins forming the SNARE complex are SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25), VAMP (vesicle-associated membrane protein) and Syntaxins, besides its regulatory proteins, such as Synaptotagmin. Genes encoding these proteins (*SNAP25*, *VAMP1*, *VAMP2*, *STX1A*, *SYT1* and *SYT2*) have been studied in relation to psychiatric disorders susceptibility. Here, we review physiological aspects of SNARE complex and genetic association results reported for attention deficit hyperactivity disorder, both in children and adults, autism spectrum disorders, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. Moreover, we included findings from expression, pharmacogenetics and animal model studies regarding these clinical phenotypes. The overall scenario depicted here suggests that the SNARE complex may exert distinct roles throughout development, with age-specific effects of genetic variants in psychiatric disorders. Such perspective should be considered in future studies regarding SNARE complex genes.

Keywords SNARE · Development · Psychiatry disorders · ADHD · DEVELOPM.PSYCH

Introduction

SNARE (soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment protein receptors) complex is a large family of proteins that plays a major role in intracellular vesicular trafficking in eukaryotic cells. Such process is essential in different biological events, such as cell division, maintenance of subcellular compartments, protein and hormone secretion and neurotransmitter release (Zylbersztejn and Galli 2011). The SNARE complex is formed by members of the SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein 25), VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein) and Syntaxins families. These proteins interact creating a four-helix bundle, formed by two helices of SNAP-25, one vesicle-transmembrane VAMP and one presynaptic plasma membrane Syntaxin that approximates the vesicle and plasmatic membranes (Sutton et al. 1998; Brunger 2000) (Fig. 1). Other proteins interact with the SNARE complex and regulate it, such as Munc-18, Complexin, Synaptophysin and the better studied Syt (Synaptotagmin) (Südhof

10.1.2 Replicated association of Synaptotagmin (SYT1) with ADHD and its broader influence in externalizing behaviors

Replicated association of Synaptotagmin (SYT1) with ADHD and its broader influence in externalizing behaviors

Renata Basso Cupertino^a, Jaqueline Bohrer Schuch^a,
Cibele Edom Bandeira^a, Bruna Santos da Silva^a,
Diego Luiz Rovaris^a, Djenifer B. Kappel^a, Verônica Contini^b,
Angélica Salatino-Oliveira^a, Eduardo Schneider Vitola^c,
Rafael Gomes Karam^d, Mara Helena Hutz^{a,d},
Luis Augusto Rohde^{c,d,e}, Eugenio Horacio Grevet^{c,d},
Claiton Henrique Dotto Bau^{a,d,*,1}, Nina Roth Mota^{a,1}

^aDepartment of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^bPPGBIOTEC - Postgraduate Program in Biotechnology, Centro Universitário Univates, Lajeado, Brazil

^cDepartment of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^dADHD Outpatient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

^eNational Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil

Received 13 July 2016; received in revised form 30 October 2016; accepted 5 January 2017

KEYWORDS

SNARE;
Attention-Deficit/
Hyperactivity Disorder;
Synaptotagmin;
ASPD;
Antisocial Personality Disorder;
Meta-analysis

Abstract

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder, affecting both children and adults. The Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment REceptors (SNARE) complex has been implicated in ADHD pathophysiology since it is a key component of neurotransmitter release events and neurodevelopment processes, and SNPs in this complex have been associated with ADHD. Here we aim to analyze the effects of SNARE complex variants on ADHD susceptibility and its clinical heterogeneity in affected adults. We tested the association between ADHD and polymorphisms on the SNARE genes *STX1A* (rs2228607), *SYT1* (rs1880867 and rs2251214), *VAMP2* (26bp Ins/Del) and *SNAP25* (rs6108461 and rs8636) on a sample comprised of 548 adults with ADHD and 644 non-affected controls. Regarding clinical heterogeneity, we further investigated the effects of associated SNPs on age at onset of

10.1.3 Methylphenidate Alters Functional Connectivity of Default Mode Network in Drug-Naïve Male Adults with ADHD

 Check for updates

Article

Methylphenidate Alters Functional Connectivity of Default Mode Network in Drug-Naïve Male Adults With ADHD

Journal of Attention Disorders
1–9
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1087054718816822
journals.sagepub.com/home/jad


Felipe Almeida Picon^{1,2,3} , João Ricardo Sato^{3,4}, Maurício Anés^{1,2},
Leonardo Modesti Vedolin⁵, Alessandro André Mazzola⁶,
Bruna Bressan Valentini⁷, Renata Basso Cupertino^{1,8} , Rafael Gomes Karam¹,
Marcelo Moraes Victor^{1,2}, Vitor Breda^{1,2}, Katiane Silva^{1,2}, Neivo da Silva Jr⁹,
Claiton Henrique Dotto Bau^{1,2,8}, Eugenio Horacio Grevet^{1,2},
and Luis Augusto Paim Rohde^{1,2,3}

Abstract
Objective: This study evaluated the hypothesis that methylphenidate immediate release (MPH-IR) treatment would improve Default Mode Network (DMN) within-connectivity. **Method:** Resting-state functional connectivity of the main nodes of DMN was evaluated in a highly homogeneous sample of 18 drug-naïve male adult participants with ADHD. **Results:** Comparing resting-state functional connectivity functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) scans before and after MPH treatment focusing exclusively on within-DMN connectivity, we evidenced the strengthening of functional connectivity between two nodes of the DMN: posterior cingulate cortex (PCC) and left lateral parietal cortex (LLP). **Conclusion:** Our results contribute to the further understanding of how MPH affects functional connectivity within DMN of male adults with ADHD and corroborate the hypothesis of ADHD being a delayed neurodevelopmental disorder. (*J. of Att. Dis.* XXXX; XX[X] XX-XX)

Keywords
ADHD, MPH, fMRI, resting-state functional connectivity, intrinsic connectivity

10.1.4 Association between cognitive performance and *SYT1*-rs2251214 among women with cocaine use disorder

Journal of Neural Transmission
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02086-w>

PSYCHIATRY AND PRECLINICAL PSYCHIATRIC STUDIES - SHORT COMMUNICATION



Association between cognitive performance and *SYT1*-rs2251214 among women with cocaine use disorder

Thiago Wendt Viola¹ · Jaqueline Bohrer Schuch² · Diego Luiz Rovaris^{3,4} · Rafael Genovese¹ · Lucca Tondo¹ · Breno Sanvicente-Vieira⁵ · Aline Zaparte¹ · Renata Basso Cupertino^{4,6} · Bruna Santos da Silva^{4,6} · Claiton Henrique Dotto Bau^{4,6} · Rodrigo Grassi-Oliveira¹ 

Received: 25 June 2019 / Accepted: 20 September 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Abstract

The SNP rs2251214 of the *SYT1* gene was recently associated with externalizing phenotypes, including ADHD and cocaine use disorder (CUD). Here, we investigated whether *SYT1*-rs2251214 could also be implicated with cognitive performance variations among women with CUD. Results showed that G homozygous ($n = 146$) have lower cognitive performance in the Stroop, Trail Making and Matrix Reasoning tests compared with A-allele carriers ($n = 64$), suggesting that rs2251214 may influence the severity of cognitive impairments in CUD.



Keywords SNARE complex · Cocaine addiction · Substance use disorders · Stimulants · Cognition

10.2 Produção científica não relacionadas ao tema da tese

10.2.1 NOS1 and SNAP25 polymorphisms are associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults but not in children.


Journal of Psychiatric Research 75 (2016) 75–81

Contents lists available at ScienceDirect

 **Journal of Psychiatric Research** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires

NOS1 and SNAP25 polymorphisms are associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults but not in children



Angélica Salatino-Oliveira^a, Gláucia C. Akutagava-Martins^a, Estela M. Bruxel^a, Julia P. Genro^a, Guilherme V. Polanczyk^{b, c}, Cristian Zeni^d, Christian Kieling^{d, e}, Rafael G. Karam^f, Diego L. Rovaris^{a, f}, Verônica Contini^{a, f}, Renata B. Cupertino^{a, f}, Nina R. Mota^{a, f}, Eugenio H. Grevet^{e, f}, Claiton H. Bau^{a, f}, Luis A. Rohde^{c, d, e}, Mara H. Hutz^{a, *}

^a Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil
^b Department of Psychiatry, Universidade de São Paulo, Brazil
^c Institute for Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil
^d Division of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil
^e Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil
^f Adult ADHD Outpatient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Article history: Received 26 May 2015 Received in revised form 5 October 2015 Accepted 15 January 2016</p> <p>Keywords: Neurodevelopmental genes ADHD symptoms Impulsivity</p>	<p>Several investigations documented that Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is better conceptualized as a dimensional disorder. At the same time, the disorder seems to have different neurobiological underpinnings and phenotypic presentation in children compared to adults. Neurodevelopmental genes could explain, at least partly these differences. The aim of the present study was to examine possible associations between polymorphisms in SNAP25, MAF1B and NOS1 genes and ADHD symptoms in Brazilian samples of children/adolescents and adults with ADHD. The youth sample consisted of 301 patients whereas the adult sample comprises 485 individuals with ADHD. Diagnoses of ADHD and comorbidities were based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—4th edition criteria. The Swanson, Nolan and Pelham Scale-Version IV (SNAP-IV) was applied by psychiatrists blinded to genotype. The total SNAP-IV scores were compared between genotypes. Impulsivity SNAP-IV scores were also compared according to NOS1 genotypes. Adult patients homozygous for the C allele at SNAP25 rs8636 showed significantly higher total SNAP-IV scores ($F = 11.215$; adjusted P-value = 0.004). Impulsivity SNAP-IV scores were also significantly different according to NOS1 rs478597 polymorphisms in adults with ADHD ($F = 6.282$; adjusted P-value = 0.026). These associations were not observed in children and adolescents with ADHD. These results suggest that SNAP25 and NOS1 genotypes influence ADHD symptoms only in adults with ADHD. Our study corroborates previous evidences for differences in the genetic contribution to adult ADHD compared with childhood ADHD.</p> <p>© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.</p>



10.2.2 Pleiotropic effects of Chr15q25 nicotinic gene cluster and the relationship between smoking, cognition and ADHD.


Journal of Psychiatric Research 80 (2016) 73–78

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires

Pleiotropic effects of Chr15q25 nicotinic gene cluster and the relationship between smoking, cognition and ADHD 

Jaqueline B. Schuch^{a,1}, Evelise R. Polina^{a,1}, Diego L. Rovaris^a, Djenifer B. Kappel^a,
Nina R. Mota^a, Renata B. Cupertino^a, Katiane L. Silva^b, Paula O. Guimarães-da-Silva^b,
Rafael G. Karam^b, Carlos A.I. Salgado^b, Melanie J. White^d, Luis A. Rohde^{b,c},
Eugenio H. Grevet^{b,c}, Claiton H.D. Bau^{a,b,*}

^a Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
^b Adult ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil
^c Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
^d School of Psychology and Counselling, Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 December 2015
Received in revised form 1 June 2016
Accepted 2 June 2016

Keywords:
Nicotinic receptor
Nicotine
CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4
WAIS-R
IQ

ABSTRACT

Polymorphisms in the *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4* gene cluster (Chr15q25) have been robustly associated with nicotine dependence, including genome-wide studies, as well as with cognitive and neuropsychological measures. In addition, cognitive processes can be influenced by nicotine use through nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Here, we evaluated the effect of polymorphisms in *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4* gene cluster and their interaction with tobacco smoking status on cognition in patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Eight SNPs from the *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4* gene cluster were evaluated on a clinical sample of 403 adults with ADHD. Cognitive performance was assessed using the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). Analyses of covariance were used to assess the influence of single markers and their interaction with smoking status in the Vocabulary and Block Design subtests of WAIS-R. Correction for multiple comparisons was applied. Lifetime smoking was associated to Vocabulary subtest. The TT genotypes of *CHRNA5* SNPs rs588765 and rs514743 showed a trend towards association with, respectively, higher and lower scores on the Vocabulary subtest. There was a significant interaction between intergenic SNP rs8023462 and smoking on Vocabulary scores. Our results are consistent with an influence of variants in the *CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4* gene cluster on cognitive measures. The overall scenario suggests a pleiotropic role of Chr15q25 nicotinic gene cluster with complex influences in ADHD, tobacco smoking and cognitive performance, characteristics that can be partially interdependent and may share underlying genetic factors.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

10.2.3 Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Research paper

Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status



Bruna S. da Silva^a, Diego L. Rovaris^a, Jaqueline B. Schuch^a, Nina R. Mota^a, Renata B. Cupertino^a, Angelita P. Aroche^a, Guilherme P. Bertuzzi^a, Rafael G. Karam^b, Eduardo S. Vitola^b, Luciana Tovo-Rodrigues^c, Eugenio H. Grevet^{b,d}, Claiton H.D. Bau^{a,b,*}

^a Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b ADHD Outpatient Program, Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

^d Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 January 2016
Received in revised form
10 July 2016
Accepted 11 August 2016
Available online 13 August 2016

Keywords:
Depression
Smoking
Stress
Gender
Genetics
CRHR1

ABSTRACT

Background: The corticotropin-releasing hormone receptor 1 (*CRHR1*) gene has been repeatedly implicated in Major Depressive Disorder (MDD) in humans and animal models; however, the findings are not absolutely convergent. Since recent evidence from genome-wide association studies suggests that narrowing the phenotypic heterogeneity may be crucial in genetic studies of MDD, the aim of this study was to evaluate the effects of *CRHR1* polymorphisms on MDD while addressing the influence of sex and smoking status.

Methods: The association of the *CRHR1* SNPs rs12944712, rs110402, and rs878886 with MDD was evaluated in 629 Brazilian adults of European descent recruited from the general population [180 (28.6%) with lifetime MDD]. The sample was subdivided according to sex and smoking status.

Results: Among nonsmokers, there were nominal associations between MDD and all tested SNPs (rs12944712, $P=0.042$; rs110402, $P=0.031$, and rs878886, $P=0.040$), regardless of sex. In addition, there were significant effects of rs110402 in women ($P_{\text{corr}}=0.034$) and rs878886 in men ($P_{\text{corr}}=0.013$). Among lifetime smokers, there were no significant associations between *CRHR1* SNPs and MDD.

Limitations: The lack of a depression rating scale; scarcity of information on the functionality of the *CRHR1* SNPs; and relatively small sample sizes in some subgroups.

Conclusions: Our results strengthen the evidence for the role of *CRHR1* SNPs in MDD susceptibility and suggest that their effects may be modulated by sex and smoking status. These findings suggest the perspective that reducing phenotypic heterogeneity is warranted in genetic studies of MDD.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

10.2.4 Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women.

Childhood Maltreatment Linked with a Deterioration of Psychosocial Outcomes in Adult Life for Southern Brazilian Transgender Women

Anna Martha Valses Fontanari^{1,5} · Diego Luiz Rovaris² · Angelo Brandelli Costa^{3,5} · Andrew Pasley⁴ · Renata Basso Cupertino² · Bianca Machado Borba Soll^{1,5} · Karine Schwarz^{1,5} · DhJordan Cardoso da Silva^{1,5} · André Oliveira Borba⁵ · Andressa Mueller¹ · Claiton Henrique Dotto Bau² · Marla Inês Rodrigues Lobato^{1,5}

© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract A history of childhood maltreatment (HCM) has been associated with detrimental psychiatric outcomes. This is particularly true for transgender, for whom there is initial evidence that HCM may be associated with psychiatric morbidity. Our study aimed to further characterize the relationship between HCM and the development of mental disorder in adult life, based on a sample of Brazilian transgender women. Cross-sectional data were collected from a consecutive sample of 289 transgender women who attended the Hospital Clínicas clinic for gender dysphoria, in Porto Alegre, between 1998 and 2014. Our results

demonstrated a greater risk of deteriorating mental health amongst participants who had experienced HCM. Given the disproportionately high rate of HCM in transgender persons, we advocate for greater assistance for transgender persons.

Keywords Gender identity · Sex work · Minority stress · Southern Brazil · Childhood maltreatment

10.2.5 Exocytosis-related genes and response to methylphenidate treatment in adults with ADHD.

Molecular Psychiatry (2017) 00, 1–7

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 1359-4184/17

www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

Exocytosis-related genes and response to methylphenidate treatment in adults with ADHD

BS da Silva¹, RB Cupertino¹, DL Rovaris¹, JB Schuch¹, DB Kappel¹, D Müller¹, CE Bandeira¹, MM Victor², RG Karam², NR Mota^{1,3}, LA Rohde^{2,4}, V Contini⁵, EH Grevet^{2,4} and CHD Bau^{1,2}

Experimental studies have demonstrated that methylphenidate (MPH) modulates the synaptic vesicle trafficking and synaptotagmin-1 (Syt1) mRNA levels. Syt1 is a regulatory protein of the SNARE complex, a neurotransmitter exocytosis mediator. Despite this evidence, most SNARE complex-related genes have never been evaluated in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) pharmacogenetics. This study evaluates, for we believe the first time, polymorphisms on the SNARE complex-related genes *STX1A* (rs2228607), *VAMP2* (26bp Ins/Del) and *SYT1* (rs1880867 and rs2251214) on the response to immediate-release methylphenidate (IR-MPH) in a naturalistic sample of adults with ADHD. The sample comprised 433 subjects, of which 272 (62.8%) have completed the short-term IR-MPH treatment (at least 30 days). The main outcome measure was the categorical variable of short-term response to IR-MPH based on the Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale version 4 (SNAP-IV), and on the clinical global impression-improvement scale. Additional analyses evaluated the percentage of SNAP-IV symptom reduction for each dimension as well as short- and long- (7 years) term treatment persistence. *SYT1*-rs2251214 was associated with the categorical short-term response to IR-MPH ($P = 0.006$, $P_{FDR} = 0.028$), and with the percentage of inattention and oppositional defiant disorder symptoms reduction ($P = 0.007$, $P_{FDR} = 0.028$ and $P = 0.017$, $P_{FDR} = 0.048$, respectively). *SYT1*-rs2251214 was also associated with short-term treatment persistence ($P = 0.018$, $P_{FDR} = 0.048$), and with months of treatment ($P = 0.002$, $P_{FDR} = 0.016$) in the long-term protocol. Our findings suggest that *SYT1*-rs2251214 presents a broad influence in IR-MPH response variability in adults with ADHD, being involved with both symptom response and treatment persistence. If such findings are replicated, Syt1 could represent a key element in MPH pharmacodynamics in adults with ADHD.

Molecular Psychiatry advance online publication, 2 May 2017; doi:10.1038/mp.2017.90

10.2.6 Further replication of the synergistic interaction between LPHN3 and the NTAD gene cluster on ADHD and its clinical course throughout adulthood.



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



Further replication of the synergistic interaction between *LPHN3* and the NTAD gene cluster on ADHD and its clinical course throughout adulthood



Djenifer B. Kappel^{a,b}, Jaqueline B. Schuch^{a,b}, Diego L. Rovaris^{a,b}, Bruna S. da Silva^{a,b}, Renata B. Cupertino^{a,b}, Cristina Winkler^{a,b}, Stefania P. Teche^b, Eduardo S. Vitola^b, Rafael G. Karam^b, Luis A. Rohde^{b,c,d}, Claiton H.D. Bau^{a,b,c,1,*}, Eugenio H. Grevet^{b,c,1}, Nina R. Mota^{b,e,f,1}

^a Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b ADHD Outpatient Program – Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil

^e Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^f Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

ARTICLE INFO

Keywords

ADHD
LPHN3
NTAD gene cluster
Adults
Gene-gene interaction
Hyperactivity

ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common and highly heritable neuropsychiatric disorder. Despite the high heritability, the unraveling of specific genetic factors related to ADHD is hampered by its considerable genetic complexity. Recent evidence suggests that gene-gene interactions can explain part of this complexity. We examined the impact of strongly supported interaction effects between the *LPHN3* gene and the NTAD gene cluster (*NCAMI-TTC12-ANKK1-DRD2*) in a 7-year follow-up of a clinical sample of adults with ADHD, addressing associations with susceptibility, symptomatology and stability of diagnosis. The sample comprises 548 adults with ADHD and 643 controls. Entropy-based analysis indicated a potential interaction between the *LPHN3*-rs6551665 and *TTC12*-rs2303380 SNPs influencing ADHD symptom counts. Further analyses revealed significant interaction effects on ADHD total symptoms ($p = 0.002$), and with hyperactivity/impulsivity symptom counts ($p = 0.005$). In the group composed by predominantly hyperactive/impulsive and combined presentation, the presence of *LPHN3*-rs6551665 G allele was related to increased ADHD risk only in individuals carrying the *TTC12*-rs2303380 AA genotype ($p = 0.026$). Also, the same allelic constellation is involved in maintenance of ADHD in a predominantly hyperactive/impulsive or combined presentation after a 7-year follow-up ($p = 0.008$). These observations reinforce and replicate previous evidence suggesting that an interaction effect between the *LPHN3* gene and the NTAD cluster may have a role in the genetic substrate associated to ADHD also in adults. Moreover, it is possible that the interactions between *LPHN3* and NTAD are specific factors contributing to the development of an ADHD phenotype with increased hyperactivity/impulsivity that is maintained throughout adulthood.

10.2.7 Evidence of sexual dimorphism of HTR1B gene on major adult ADHD comorbidities.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires



Evidence of sexual dimorphism of *HTR1B* gene on major adult ADHD comorbidities



Diana Müller^{a,b}, Eugenio H. Grevet^{b,c}, Alana C. Panzenhagen^{a,b}, Renata B. Cupertino^{a,b},
Bruna S. da Silva^{a,b}, Djenifer B. Kappel^{a,b}, Nina R. Mota^{b,d,e}, Paula Blaya-Rocha^b,
Stefania P. Teche^b, Eduardo S. Vitola^b, Luis A. Rohde^{b,c}, Verônica Contini^f,
Diego L. Rovaris^{a,b}, Jaqueline B. Schuch^{a,b,1}, Claiton H.D. Bau^{a,b,*}

^a Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b ADHD Outpatient Program, Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^e Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^f PPGBIOTEC - Postgraduate Program in Biotechnology, Centro Universitário Univates, Lajeado, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 May 2017

Received in revised form

7 August 2017

Accepted 7 September 2017

Keywords:

Attention-deficit/hyperactivity disorder

Serotonin receptor 1B

Sexual dimorphism

Comorbidity

Psychiatric disorder

ABSTRACT

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a very common psychiatric disorder across the life cycle and frequently presents comorbidities. Since ADHD is highly heritable, several studies have focused in the underlying genetic factors involved in its etiology. One of the major challenges in this search is the phenotypic heterogeneity, which could be partly attributable to the sexual dimorphism frequently seen in psychiatric disorders. Taking into account the well-known sexual dimorphic effect observed in serotonergic system characteristics, we differentially tested the influence of *HTR1B* SNPs (rs11568817, rs130058, rs6296 and rs13212041) on ADHD susceptibility and on its major comorbidities according to sex. The sample comprised 564 adults with ADHD diagnosed according to DSM-IV criteria and 635 controls. There was no association of any *HTR1B* SNPs tested in relation to ADHD susceptibility. As for the comorbidities evaluated, after correction for multiple tests, significant associations were observed for both rs11568817 and rs130058 with substance use disorders ($P_{\text{corr}} = 0.009$ and $P_{\text{corr}} = 0.018$, respectively) and for rs11568817 with nicotine dependence ($P_{\text{corr}} = 0.025$) in men with ADHD. In women with ADHD, the same rs11568817 was associated with generalized anxiety disorder ($P_{\text{corr}} = 0.031$). The observed effects of rs11568817 G allele presence conferring risk to either substance use disorders or generalized anxiety disorder according to sex, suggest an overall scenario where a higher transcriptional activity of *HTR1B*, resulting from the presence of this allele, is related to externalizing behaviors in men and internalizing behaviors in women. These results are consistent with and expand previous evidence of sexual dimorphism of the serotonergic system.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.


10.2.8 Effects of DRD2 splicing-regulatory polymorphism and DRD4 48 bp VNTR on crack cocaine addiction.

Journal of Neural Transmission
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1946-5>

PSYCHIATRY AND PRECLINICAL PSYCHIATRIC STUDIES - ORIGINAL ARTICLE



Effects of *DRD2* splicing-regulatory polymorphism and *DRD4* 48 bp VNTR on crack cocaine addiction

Anderson R. Stolf¹ · Renata B. Cupertino² · Diana Müller² · Breno Sanvicente-Vieira³ · Tatiana Roman² · Eduardo S. Vitola⁴ · Eugenio H. Grevet⁴ · Lisia von Diemen¹ · Felix H. P. Kessler¹ · Rodrigo Grassi-Oliveira³ · Claiton H. D. Bau^{1,4} · Diego L. Rovaris² · Flavio Pechansky¹ · Jaqueline B. Schuch^{2,5} 

Received: 20 April 2018 / Accepted: 17 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

Abstract

There is evidence that dopamine receptors D2 (*DRD2*) and D4 (*DRD4*) polymorphisms may influence substance use disorders (SUD) susceptibility both individually and through their influence in the formation of DRD2–DRD4 heteromers. The dopaminergic role on the vulnerability to addiction appears to be influenced by sex. A cross-sectional study with 307 crack cocaine addicts and 770 controls was conducted. The influence of *DRD2* rs2283265 and *DRD4* 48 bp VNTR in exon 3 variants, as well as their interaction on crack cocaine addiction susceptibility and severity were evaluated in women and men separately. An association between the *DRD2* T allele and crack cocaine addiction was found in women. In this same group, interaction analysis demonstrated that the presence of *DRD2*-T allele and concomitant absence of *DRD4*-7R allele were associated with risk for crack cocaine addiction. No influence of *DRD2* and *DRD4* variants was observed in men regarding addiction severity. This study reinforces the role of dopaminergic genes in externalizing behaviors, especially the influence of DRD2–DRD4 interaction on SUD. This is the fourth sample that independently associated the DRD2–DRD4 interaction with SUD itself or related disorders. In addition, our findings point out to a potential difference of dopaminergic neurotransmission across sex influencing addiction susceptibility.

Keywords Cocaine · Crack · Dependence · Dopamine receptor D2 · Dopamine receptor D4 · Substance use disorder

10.2.9 The Role of Gene Encoding Variation of *DRD4* in the Relationship between Inattention and Seasonal Daylight

Submitted to the journal *Translational Psychiatry*, available on BioRxiv - doi:
<https://doi.org/10.1101/825083>

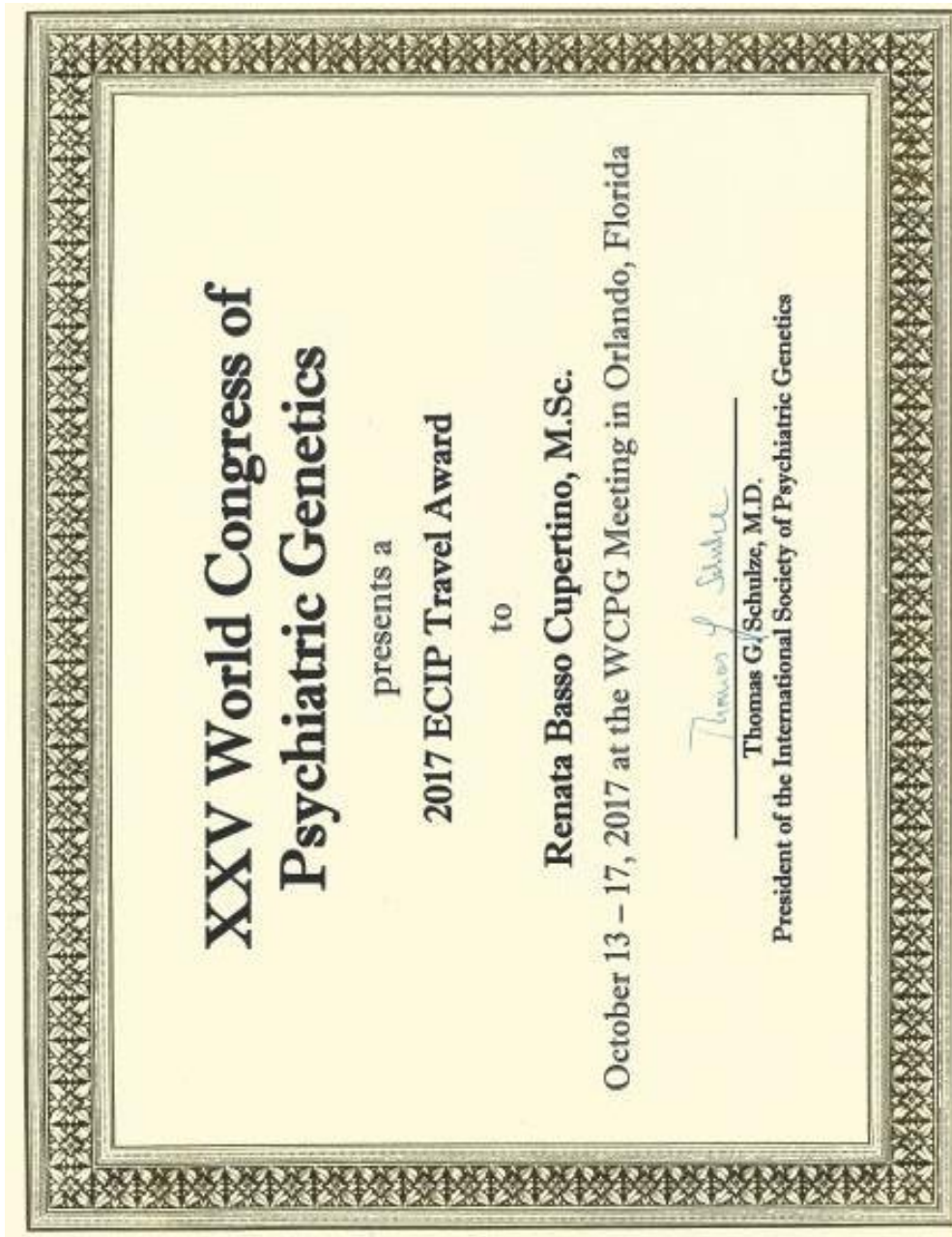
The Role of Gene Encoding Variation of *DRD4* in the Relationship between Inattention and Seasonal Daylight

Vollebregt, M.A.^{1*}, Franke, B.^{2,3}, Buitelaar, J.K.^{4,5}, Arnold, L.E.⁶, Faraone, S.V.⁷, Grevet, E.H.^{8,9}, Reif, A.¹⁰, Zayats, T.¹¹, Bralten J.⁴, Bau, C.H.D.^{9,12}, Haavik, J.^{11,13}, Kuntsi, J.¹⁴, Cupertino, R.B.^{9,12}, Loo, S.K.¹⁵, Lundervold, A.J.¹⁶, Ribasés, M.¹⁷⁻¹⁹, Sánchez-Mora, C.¹⁷⁻¹⁹, Ramos-Quiroga, J.A.¹⁷⁻²⁰, Asherson, P.¹⁴, Swanson, J.M.²¹, Arns, M.^{1,22}

ABSTRACT

Daylight is the strongest synchronizer of human circadian rhythms. The circadian pathway hypothesis posits that synchrony between daylight and the circadian system relates to (in)attention. The dopamine neurotransmitter system is implicated in regulating the circadian system as well as in (attention)-deficit hyperactivity disorder [ADHD]. We studied the role of functional genetic variation in the gene encoding of dopamine-receptor-D4 (*DRD4*) in the relationship between inattention and seasonal daylight (changes). Gene-by-environment (GxE) mega-analyses were performed across eight studies including 3757 adult participants (with and without ADHD). We tested 1) the Spring-focus hypothesis, in which attention in 7R-carriers normalizes with increasing daylight levels preceding measurement, 2) the Summer-born ADHD hypothesis, in which 7R-carriers report more inattention when born in spring/summer than in autumn/winter, 3) the Winter-born ADHD hypothesis, opposing the second hypothesis. The Spring-focus hypothesis was upheld (1386 ADHD, 760 controls; $d = -0.16$ between periods); 7R-carriers reported even less inattention than 7R-non-carriers after winter solstice ($d = 0.27$ between genotype-groups). Results were diagnosis-independent. Sensitivity analyses at individual study level confirmed the circannual patterns for 7R-carriers. Incorporating geographic changes into the independent measure, we also calculated changes in sunlight levels. This approach likewise showed that inattention correlated negatively with increasing light levels in 7R-carriers ($r = -.135$). Results emphasize peripheral effects of dopamine and the effects of (seasonal) daylight changes on cognition.

10.3 ECIP Travel Award – WCPG 2017



11. Anexos

11.1 Termos de consentimento aprovado – Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde – HCPA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 16-0600 ou CAAE 60633516.2.1001.5327

Título do Projeto: Estudo prospectivo de pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta (Grupo de pacientes que já participaram de projeto anterior)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar padrões em imagens de ressonância magnética entre indivíduos com e sem Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Você está sendo convidado a participar porque já possui diagnóstico de TDAH e já participou do projeto 01-321 "Estudos das bases moleculares do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos" do mesmo grupo de pesquisa. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Você responderá a uma entrevista avaliando sintomas do TDAH e outros transtornos psiquiátricos comuns (com duração média de 1h30min), assim como a avaliação neuropsicológica (com duração média de 1h). Caso não tenha material biológico (sangue) armazenado, que foi coletado na pesquisa anterior da qual você participou, você passará por uma nova coleta de sangue (10ml, equivalente a duas colheres de chá) para extração de DNA para avaliar genes que podem estar relacionados ao diagnóstico. Além disso, você será solicitado também a coletar uma amostra fecal (de fezes) para análise de microrganismos no intestino, que podem estar relacionados aos sintomas do transtorno.

As entrevistas realizadas e/ou a coleta de amostra fecal poderão gerar desconfortos psicológicos ou constrangimento, entretanto a qualquer momento você poderá desistir de participar. A coleta de sangue é um procedimento comum, no entanto podem ocorrer pequenos sangramentos ou hematoma (mancha roxa) no local na coleta.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet, pelo telefone 051-33598094, ou com o pesquisador Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau, pelo telefone 51-33086718 ou com a pesquisadora Renata Basso Cupertino, pelo telefone 51-81837278 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 16-0600 ou CAAE 60633516.2.1001.5327

Título do Projeto: Estudo prospectivo de pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta

(Grupo de controles que já participaram de projeto anterior)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é estudar fatores genéticos e fenotípicos relacionados com a evolução clínica e cognitiva em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e controles. Você está sendo convidado a participar porque não possui o diagnóstico de TDAH e já participou do projeto 01-321 "Estudos das bases moleculares do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos" do mesmo grupo de pesquisa. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Você responderá a uma entrevista avaliando sintomas presentes nos pacientes com TDAH e outros transtornos psiquiátricos comuns (com duração média de 1h30min), assim como a avaliação neuropsicológica (com duração média de 1h). Caso não tenha material biológico (sangue) armazenado, que foi coletado na pesquisa anterior da qual você participou, você passará por uma nova coleta de sangue (10ml, equivalente a duas colheres de chá) para extração de DNA para avaliar genes que podem estar relacionados ao diagnóstico. Além disso, você será solicitado também a coletar uma amostra fecal (de fezes) para análise de microrganismos no intestino, que podem estar relacionados aos sintomas do transtorno.

As entrevistas realizadas e/ou a coleta de amostra fecal poderão gerar desconfortos psicológicos ou constrangimento, entretanto a qualquer momento você poderá desistir de participar. A coleta de sangue é um procedimento comum, no entanto podem ocorrer pequenos sangramentos ou hematoma (mancha roxa) no local na coleta.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet, pelo telefone 051-33598094, ou com o pesquisador Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau, pelo telefone 51-33086718 ou com a pesquisadora Renata Basso Cupertino, pelo telefone 51-81837278 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone 51 - 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 16-0600 ou CAAE 60633516.2.1001.5327

Título do Projeto: Estudo prospectivo de pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta

(Grupo de pacientes que participarão da neuroimagem)

Você já está participando de uma pesquisa cujo objetivo é estudar fatores genéticos e fenotípicos relacionados com a evolução clínica e cognitiva em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e controles. Apenas alguns participantes participarão desta etapa da pesquisa, você foi selecionado aleatoriamente (por sorteio) para realizar um exame de ressonância magnética.

Se você aceitar participar dessa parte da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: A realização da Ressonância Magnética (RM), a ser realizada na clínica de radiologia SERDIL (Rua São Luis nº 96 - Porto Alegre, RS). Esse um exame que avalia estruturas cerebrais e sua ativação em determinadas áreas. Para isso você será colocado na posição adequada na mesa de RM e um dispositivo chamado de Bobina será colocado em volta da área de interesse do exame (é como se fosse um capacete). Esta bobina é usada para receber as imagens do seu corpo. A seguir, o operador vai colocá-lo dentro do aparelho, onde permanecerá durante todo o exame. O técnico sairá da sala, mas ficará em constante contato com você através de um aparelho de comunicação interna. Em caso de qualquer desconforto haverá uma campainha para você fazer contato com a equipe. Durante o exame você ouvirá um barulho parecido com batidas em intervalos regulares. Isto significa que as imagens estão sendo adquiridas. O seu exame terá uma duração, aproximada, de 30 minutos.

Não há riscos ou desconfortos decorrentes da realização da RM relatados na literatura. A RM não utiliza contrastes ou qualquer outro tipo de substância a ser administrada e não envolve qualquer tipo de radiação. Na presença de quaisquer efeitos colaterais ou desconforto, embora nenhum tenha sido relatado na literatura nem na nossa experiência, você terá atendimento da equipe médica envolvida no estudo.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes. Além disso, os laudos dos exames obtidos na pesquisa poderão ser solicitados por você. Caso seja encontrado algum resultado de exame que seja considerado relevante para a

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 3

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

sua saúde, os resultados poderão ser encaminhados para o seu médico assistente para os devidos encaminhamentos, caso você esteja de acordo.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet, pelo telefone 051-33598094, ou com o pesquisador Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau, pelo telefone 51-33086718 ou com a pesquisadora Renata Basso Cupertino, pelo telefone 51-81837278 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

Local e Data:

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 3

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

11.2 Aprovação – Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde – HCPA

Projeto 16-0600/CAAE 60633516.2.1001.5327



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 160600

Data da Versão do Projeto: 17/11/2016

Pesquisadores:

EUGENIO HORACIO GREVET

FELIPE ALMEIDA P. COA

KATIANE L. LIAN DA SILVA

EDUARDO SCHNEIDER VITOLA

JENIFER KAPPEL

VERÔNICA CONTI

JACQUELINE BOHRER SCHUCH

BRUNA SANTOS DA SILVA

DIEGO LUIZ ROVARIS

CLAUDION HENRIQUE DOTTO BAU

RENATA PASSO LUPERINI

Titulo: Estudo prospectivo de indivíduos com e sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 03 de Janeiro de 2017.

Prof. José Roberto Gudim
Coordenador CEP/HCPA

11.3 Aprovação – Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS

Anexo IV - Aprovação Comissão de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

Ofício 063/2010 – SGL

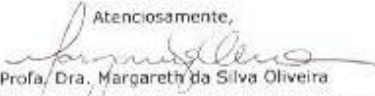
Porto Alegre, 16 de novembro de 2010.

Senhor(a) Pesquisador(a)

A Comissão Científica da Faculdade de Psicologia da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo intitulado "**COMPORTAMENTOS MOTIVADOS EM USUÁRIAS DE CRACK: RELAÇÃO COM NEGLIGÊNCIA NA INFÂNCIA E O CRAVING**".

Sua investigação está autorizada a partir da presente data, sem a necessidade de passar pelo Comitê de Ética, devido à aprovação do projeto maior "**ESTILOS PARENTAIS, NEGLIGÊNCIA NA INFÂNCIA E O CRAVING EM USUÁRIAS DE CRACK: RELAÇÃO COM FUNÇÕES EXECUTIVAS, COMPORTAMENTO AGRESSIVO E MARCADORES BIOLÓGICOS**", conforme ofício CEP nº 1229/10.

Atenciosamente,


Prof. Dra. Margareth da Silva Oliveira

Coordenadora da Comissão Científica da Faculdade de Psicologia

Ilmo(a) Sr(a)

Prof. Orientador: Rodrigo Grassi de Oliveira

Pesquisador(a): Ingrid D'Ávila Francke

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6681 – P. 11- 9º andar – CEP: 91519-900
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3326-3500 – Fax (51) 3320 – 3633
E-mail: psicologia-ps@pucrs.br
www.pucrs.br/psips

11.4 Certificado de Qualidade Ressonância Magnética



O Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem confere a:

Serdil Serviço Especializado em Radiodiagnóstico Ltda.

por se encontrar dentro dos padrões de qualidade exigidos pela instituição, como segue:

Médico responsável: Dr. Rodrigo Dias Duarte

Endereço: Rua São Luis, 96 - Santana - Porto Alegre - RS

Imagens examinadas: Obtidas pelo aparelho SIEMENS MAGNETOM SPECTRA 3T

Validade: até julho de 2019

São Paulo, 28 de julho de 2016


Dr. Antônio Carlos Mattioni de Athayde
Presidente do CBR


Dr. Marco Antônio Rocha Mello
Coordenador da Comissão de Ressonância
Magnética do CBR

CBR

Colégio Brasileiro de Radiologia
e Diagnóstico por Imagem

(1*) Data de Emissão: 30/09/2016