

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PAPEL DE FATORES AMBIENTAIS ADVERSOS,
FUNCIONAMENTO FAMILIAR E PSICOPATOLOGIA PARENTAL
NA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM METILFENIDATO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

RODRIGO CHAZAN

ORIENTADOR

PROF. DR. LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

CO-ORIENTADOR

PROF. DR. GUILHERME VANONI POLANCZYK

JULHO/2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PAPEL DE FATORES AMBIENTAIS ADVERSOS,
FUNCIONAMENTO FAMILIAR E PSICOPATOLOGIA PARENTAL
NA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM METILFENIDATO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Rodrigo Chazan

Orientador

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Co-orientador

Prof. Dr. Guilherme Vanoni Polanczyk

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, 02 de Julho de 2010

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

C513p Chazan, Rodrigo

Papel de fatores ambientais adversos, funcionamento familiar e psicopatologia parental na resposta ao tratamento com metilfenidato em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade / Rodrigo Chazan ; orient. Luís Augusto Rohde ; co-orient. Guilherme Vanoni Polanczyk. – 2010.

119 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade 2.

Metilfenidato 3. Relações familiares 4. Criança 5. Adolescente I. Rohde,

Luis Augusto Paim II. Polanczyk, Guilherme Vanoni III. Título.

NLM: WS 350.8.A8

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi possível graças à participação de muitas pessoas, às quais gostaria de agradecer.

Em primeiro lugar, ao professor Luis Augusto Rohde, que acreditou na minha capacidade e incentivou-me ao longo desta empreitada. Pela sua dedicação, competência e exemplo de liderança.

Ao Guilherme Polanczyk que, além de meu co-orientador, é um grande amigo. Pela amizade ao longo desses últimos anos.

À Clarissa Paim, pela competência profissional, dedicação e paciência.

Ao meus paciente e seus familiares, pela oportunidade de aprender tanto e de ajudar.

Ao meu pai, Ari, pelo amor ao longo de toda a minha vida.

À minha irmã Vanessa, pelo apoio ao longo desses anos e por nos trazer a pequena Sarah, para alegrar a vida.

À minha mãe, Vera, pelo amor incondicional ao longo de toda a minha vida. Por estar sempre presente e por ser um exemplo de pessoa em todos os sentidos.

Por fim, à Letícia, por estar ao meu lado, sempre amorosa e tolerante, paciente e dedicada. Por criar, ao meu lado, uma vida boa, tranqüila e feliz.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABELAS.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 BASE CONCEITUAL.....	18
2.1 Introdução.....	18
2.2 Etiologia.....	20
2.3 Adversidade Psicossocial, Psicopatologia Parental e Funcionamento Familiar e TDAH	26
2.4 Tratamento.....	30
2.5 Metilfenidato.....	31
2.6 Fatores Mediadores e Moderadores.....	32
2.7 Tabela 1. Estudos de fatores moderadores de tratamento em TDAH em crianças e adolescentes.....	39
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
4 OBJETIVOS.....	67
4.1 Objetivo Principal.....	67
4.2 Objetivo Secundário.....	67
5 JUSTIFICATIVA.....	68
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	69
7 ARTIGO EM INGLÊS.....	70
8 CONCLUSÕES.....	105
Anexo 1: Escala SNAP-IV.....	107

Anexo 2: Escala CGAS.....	108
Anexo 3: Escala CGI-G.....	110
Anexo 4: Escala FES.....	111
Anexo 5: Escala TPAS.....	113
Anexo 6: Termo de Consentimento Pós-Infomação.....	116

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HTT	Gene para a proteína transportadora de serotonina
ADHD	<i>Attention-deficit Hyperactivity Disorder</i>
ADRA2A	Gene para o receptor adrenérgico α 2A
ADRA2C	Gene para o receptor adrenérgico 2C
AIC	<i>Akaike's information criterion</i>
ASRS	<i>Adult Self-Report Rating Scale</i>
CD	<i>Conduct Disorder</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CGAS	<i>Child Global Assessment Scale</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression Scale – Severity scale</i>
DAT1	Gene para a proteína transportadora de dopamina
DRD4	Gene para o receptor dopaminérgico D4
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FES	<i>Family Environment Scale</i>
IMAGE	<i>International Multisite ADHD gene</i>
IQ	<i>Intelligence quotient</i>
K-SADS-E	<i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Epidemiologic version</i>
MEM	<i>Mixed-Effects Model</i>
MFD	Metilfenidato
MPH	<i>Methylphenidate</i>
MTA	<i>Multimodal Treatment Study of ADHD</i>
ODD	<i>Oppositional Defiant Disorder</i>

OR	<i>Odds ratio</i>
PATS	<i>Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study</i>
QI	Quociente de inteligência
SCID-IV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinician Version</i>
SES	<i>Socio-economic status</i>
SNAP-IV	<i>Swanson, Noland and Pelham – IV Questionnaire</i>
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TC	Transtorno de Conduta
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TOD	Transtorno de Oposição e Desafio
VNTR	Número variável de repetições em tandem
WISC-III	<i>Wechsler Intelligence Scale – third edition</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Estudos de fatores moderadores de tratamento em TDAH em crianças e adolescentes.....	39
--	----

RESUMO

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) está associado a um significativo impacto negativo em diferentes esferas da vida dos pacientes e de seus familiares. O tratamento medicamentoso com metilfenidato (MFD), embora reduza os prejuízos associados ao transtorno, não é universalmente eficaz. Existem poucos estudos sobre fatores preditores de resposta ao MFD e a maior parte das informações origina-se de uma única amostra.

Objetivos

O presente estudo tem por objetivo avaliar fatores preditores de resposta ao tratamento com MFD em crianças e adolescentes com TDAH. Especificamente, foram estudados fatores clínicos, demográficos, funcionamento familiar, psicopatologia parental e fatores ambientais adversos.

Métodos

Este é um estudo longitudinal com um design de quase-experimento. Crianças e adolescentes com TDAH e indicação primária de MFD foram tratadas e acompanhadas por 6 meses por psiquiatras da infância e adolescência. Foi utilizado MFD em doses otimizadas até o máximo de efeito ou o surgimento de efeitos colaterais limitantes. A eficácia foi avaliada pelas escalas SNAP-IV e CGI-G, preenchidas pelos pais e pelo médico, respectivamente. Os fatores preditores avaliados pertencem a três dimensões: clínica e demográfica, características familiares (psicopatologia parental e funcionamento familiar) e fatores de adversidade psicossocial. O funcionamento familiar foi avaliado através da escala FES; a avaliação de

psicopatologia parental foi realizada através da entrevista diagnóstica SCID-IV, da escala ASRS e de avaliação de sintomas de psicopatia. Os fatores de adversidade psicossocial foram derivados dos Indicadores de Adversidade de Rutter. A análise estatística foi realizada através dos testes do χ^2 ou teste exato de Fisher (para variáveis categóricas) e teste t de *Student* (para variáveis contínuas). Foram desenvolvidos modelos multivariados para avaliação dos fatores preditores de resposta através de modelos de efeitos mistos.

Resultados

Foram incluídos 125 pacientes nas análises. Nas análises univariadas, menor idade ($p=0,01$), subtipo combinado de TDAH (TDAH-C) ($p<0,001$), comorbidade com Transtorno de Conduta (TC) ($p=0,03$) e Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) ($p<0,001$) foram associados a pior desfecho. No funcionamento familiar, as dimensões de organização ($p=<0,001$) e coesão ($p=0,01$) foram preditores de melhor resposta. A dimensão de conflito ($p=<0,001$) esteve associada à pior resposta. Em relação à psicopatologia materna, a presença de sintomas antisociais ($p=0,002$), o número de diagnósticos psiquiátricos de Eixo I ($p=0,03$) e a gravidade de sintomas de TDAH ($p=<0,001$) também foram preditores de pior resposta. A psicopatologia paterna não esteve associada à resposta ao tratamento. Em termos de adversidade psicossocial, apenas gestação indesejada ($p=0,002$) esteve associada à pior desfecho. Nas análises multivariadas, TDAH-C, comorbidade com TOD e maior gravidade de sintomas basais (CGAS) foram preditores de pior resposta. Da mesma forma, conflito familiar e sintomas maternos de TDAH predisseram um pior resultado. O efeito de gestação indesejada manteve-se estatisticamente significativo no modelo multivariado. Em um modelo que

abrangeu todas as dimensões estudadas, os seguintes fatores foram preditores de pior resposta ao tratamento: TDAH-C, comorbidade com TOD, sintomas maternos de TDAH e gestação indesejada.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo realizado em população de país em desenvolvimento a avaliar o impacto de diferentes fatores adversos psicossociais na resposta a metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH. Demonstramos que o subtipo combinado de TDAH, a comorbidade com TOD, sintomas maternos de TDAH e gestação indesejada foram preditores de pior resposta ao MFD. Tais achados ressaltam a importância de ter-se uma visão ampla no atendimento destas crianças, levando em consideração o ambiente no qual elas estão inseridas e possíveis fatores preditores de piores desfechos. Além disso, os nossos resultados enfatizam a importância de se avaliar os pais no atendimento de crianças e adolescentes, especialmente investigando sintomas maternos de TDAH. Pesquisas futuras devem expandir o conhecimento acerca de interações entre fatores genéticos e ambientais, possibilitando que sejam desenvolvidas abordagens mais eficazes e que contribuam para a redução do impacto negativo deste transtorno.

PALAVRAS-CHAVE

Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, TDAH, metilfenidato, preditores, moderadores, adversidade psicossocial, funcionamento familiar, psicopatologia parental.

ABSTRACT

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is associated with a negative impact in different aspects of patients and their relatives' lives. Although pharmacological treatment with methylphenidate (MPH) may reduce the impairment associated with the disorder, it is not universally effective. There are few studies of the predictive factors of MPH treatment response and most of available data come from a single sample.

Objectives

The aim of our study was to evaluate the impact of demographic, clinical, familial (parental psychopathology and family functioning), and psychosocial adversity factors on the response to methylphenidate in a naturalistic sample of children and adolescents with ADHD.

Methods

This is a longitudinal study with a quasi-experiment design. Children and adolescents with ADHD and a primary indication for MPH treatment were treated and followed for 6 months by child and adolescent psychiatrists. Medication doses were augmented until no further clinical improvement was detected or there were limiting side effects. Treatment response was evaluated according to SNAP-IV and CGI-S scales, completed by parents and researchers, respectively. Predictive factors were divided into three dimensions: clinical and demographic, family characteristics (parental psychopathology and family functioning) and psychosocial adversity. Family functioning was evaluated by the FES scale; parental evaluation consisted of a diagnostic interview (SCID-IV), self-reported ASRS scale and psychopathic

symptoms investigation. Psychosocial adversity factors were derived from Rutter's indicators of adversity. Statistical analysis were performed using χ^2 test or Fisher's Exact Test (categorical variables), and Student t test (continuous variables with normal distribution). Multivariable models were constructed with a Mixed-Effects Model (MEM) approach for analysis of predictive factors of treatment response.

Results

One hundred and twenty-five patients were included. In the univariate analysis, younger age ($p=.01$), the presence of ADHD combined subtype ($p<.001$), CD ($p=.03$) and ODD ($p<.001$) were associated with a worse response to treatment. Higher scores on the organization ($p<.001$) and cohesion ($p=.01$) dimensions of FES were associated with better response to treatment, while more conflicted families had a worse response ($p<.001$). In terms of maternal psychopathology, antisocial symptoms ($p=.002$) and number of Axis I diagnosis ($p=.03$) were associated with a worse response to methylphenidate. Also, maternal ADHD symptoms predicted a worse response to treatment ($p<.001$). Paternal psychopathology did not predict treatment response. In terms of psychosocial adversity, only undesirable pregnancy ($p=.002$) predicted a worse response to treatment. In the multivariate analysis, ADHD combined subtype, ODD comorbidity and lower baseline CGAS scores were significant predictors of a reduced response to treatment. Family conflict and maternal ADHD symptoms were also significant predictors of poor response. Undesirable pregnancy also remained significant in the multivariate analysis. A final multivariate mixed-effect model was created including significant predictors of response in each individual multivariate model. Results

indicated that ADHD combined subtype, ODD diagnosis, maternal ADHD symptoms, and undesirable pregnancy were significant predictors of a reduced response to methylphenidate during 6 months of treatment.

Conclusion

This is the first study in a developing country to evaluate the impact of different adversity factors on ADHD treatment response in children and adolescents. We were able to demonstrate that ADHD combined subtype, ODD comorbidity, ADHD maternal symptoms and undesirable pregnancy were predictors of a worse response to MPH. These findings highlight the need to have a global perspective on children's environment and be aware of the presence of negative predictors of treatment response. In addition, our results stress the role of parental evaluation, especially maternal ADHD symptoms. Future research should expand our knowledge on how genetic factors interact with environmental factors, which might pave the road to the development of alternative clinical strategies that might reduce the burden associated with ADHD.

Key-words

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD, methylphenidate, predictors, moderators, psychosocial adversity, family functioning, parental psychopathology.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um transtorno mental caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade com início na infância [1]. É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância, com uma prevalência de aproximadamente 5% em crianças e adolescentes [2], sendo a categoria nosológica mais freqüente entre crianças encaminhadas para atendimento em serviços de saúde mental [3, 4].

O TDAH está associado a um importante prejuízo funcional em diversas esferas da vida [5, 6]. Além disso, a ausência de tratamento adequado parece determinar um curso negativo ao longo do tempo [7].

O TDAH ocorre em comorbidade com Transtorno Opositor Desafiante (TOD) e/ou Transtorno de Conduta (TC) em 30-90% dos casos [8-14], o que eleva o risco de desenvolvimento de transtorno de personalidade anti-social na vida adulta [15, 16]. Além disso, jovens com TDAH apresentam maior risco de envolvimento com substâncias de abuso, como nicotina [15-17], e tendem a apresentar cursos mais longos de adição quando comparados a controles sem TDAH [18-21]. Entre adolescentes e adultos, as comorbidades são extremamente freqüentes, como transtornos de humor, de ansiedade, abuso e dependência a drogas, transtornos disruptivos, personalidade anti-social, entre outros, traduzindo a gravidade deste transtorno ao longo do tempo [22].

Estudos de famílias documentaram que parentes de probandos com TDAH apresentam um risco 2 a 8 vezes maior de apresentar o transtorno, bem como irmãos de crianças afetadas [23]. O coeficiente de herdabilidade estimado é de aproximadamente 75-80% [24], o que significa que sua etiologia

está fortemente relacionada a fatores genéticos. Entretanto, nenhuma variante estudada até então se mostrou suficiente para o desenvolvimento do TDAH, o que indica que, como outros transtornos ou traços complexos, sua etiologia está relacionada a múltiplos genes com efeitos pequenos [25, 26], provavelmente em interação com fatores de risco ambientais. Portanto, diferentes genótipos de risco podem levar a fenótipos quando expostos a fatores ambientais determinados [27]. Vários fatores de risco ambientais foram identificados [28-34], tais como exposição à nicotina durante a gestação [35], exposição a chumbo durante a infância [36], baixo peso ao nascimento e fatores familiares [34].

Vários fatores de adversidade psicossocial vêm sendo relacionados com a etiologia e manutenção de doenças mentais desde o estudo pioneiro da década de 1970 de Michel Rutter na Ilha de Wight e em Londres [37-39]. Desde então, diversos grupos de pesquisa vêm replicando esses achados, com eventuais variações nos resultados em relação ao TDAH e a outros transtornos [9, 40-67].

Padrões de funcionamento familiar estão relacionados a diferenças no prejuízo do TDAH, como menor coesão e maior conflito familiares associados à gravidade da doença [68, 69]. O mecanismo de tal associação não está totalmente esclarecido, podendo ser mediado, por exemplo, por psicopatologia parental mais grave [70] ou pior adesão ao tratamento. Além disso, existem evidências de associação entre psicopatologia parental e resposta ao metilfenidato em crianças com TDAH [71].

Em relação ao tratamento, o uso de medicações estimulantes tem sido considerado a primeira escolha em crianças e adolescentes com TDAH sem

comorbidades [4]. No Brasil, o único estimulante disponível para o tratamento do TDAH é o metilfenidato. Comparadas com estimulantes, abordagens não farmacológicas, especialmente comportamentais e cognitivas, mostraram-se menos eficazes, além de não agregarem benefício quando associadas às medicações [72]. O *Multimodal Treatment Study of ADHD* (MTA) confirmou o maior benefício com o tratamento medicamentoso com estimulante em relação a intervenções comportamentais [73]. Essas intervenções podem ser uma opção para início de tratamento quando os sintomas são leves ou com pouco prejuízo, quando há incerteza diagnóstica ou algum impedimento ao uso de estimulantes [72].

Entretanto, não existem intervenções universalmente eficazes para o tratamento do TDAH. Dessa forma, é importante a aquisição de conhecimento acerca de quais tratamentos funcionam para determinados indivíduos [74]. O reconhecimento de características dos indivíduos que se relacionam a diferentes padrões de resposta ao tratamento (moderadores) é fundamental no sentido de que sejam proporcionados tratamentos custo-efetivos [75-80]. Na área de psiquiatria da infância e adolescência, ainda há poucos estudos avaliando essas questões.

Em relação ao TDAH, a maior parte das informações sobre fatores moderadores do tratamento refere-se a uma única amostra, advinda do *Multimodal Treatment Study of Children With ADHD* (MTA Study) [81, 82], tendo sido avaliadas características como gênero [75, 83], etnia [84], subtipo de TDAH [83], perfil de comorbidades [85], presença de psicopatologia nos pais [68], atitudes dos pais e práticas disciplinares [70, 86].

No nosso meio, não foram avaliados moderadores de resposta ao tratamento do TDAH. Assim, o presente estudo tem por objetivo aumentar o conhecimento sobre como variáveis individuais, sociais e familiares podem interagir e influenciar a resposta ao tratamento deste transtorno.

2 BASE CONCEITUAL

2.1 Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um transtorno mental caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade com início na infância [1]. Foi descrito pela primeira vez no século XIX [87, 88] e atualmente é conceitualizado como TDAH [1] ou Transtorno Hiperkinético [89].

É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância, com uma prevalência estimada entre 3 a 5% em crianças de idade escolar [2, 8, 90], afetando ambos os sexos [91], sendo a categoria nosológica mais freqüente entre crianças encaminhadas para atendimento em serviços de saúde mental [3, 4]. Em relação à persistência dos sintomas, sabe-se que a psicopatologia na infância e adolescência apresenta uma estabilidade considerável [92, 93] e os transtornos disruptivos persistem com maior freqüência do que os de internalização [92]. Uma metanálise encontrou uma taxa de persistência do TDAH aos 25 anos de 15% para casos que preenchem os critérios do DSM-IV e de 62% para os casos que, embora não preenchessem os critérios necessários para o diagnóstico, seguiam sintomáticos [94].

Em relação aos fatores preditores de manutenção de doença mental, os resultados dos estudos são conflitantes. Alguns mostram que experiências estressantes [95], funcionamento familiar e relacionamento com pares [52], discórdia marital e separação [96], sexo [97] e nível basal de psicopatologia [98] podem predizer a persistência da doença. Existem também evidências [29, 46, 99] de que psicopatologia parental e adversidade econômica estariam

envolvidas na manutenção do TDAH. Entretanto, outros estudos falharam em identificar esse efeito após controle para nível e tipo de psicopatologia inicial [100, 101].

O TDAH está associado a um importante prejuízo funcional em diversas esferas da vida [5, 6]. Além disso, a ausência de tratamento adequado parece determinar um curso negativo ao longo do tempo [7]. No período escolar, o TDAH está associado a baixo rendimento escolar, repetências, suspensões e expulsões [90, 102, 103], assim como a dificuldades nos relacionamentos com os pares [102], o que se traduz em piores medidas de qualidade de vida [5]. Estas dificuldades freqüentemente provocam sentimentos de baixa auto-estima e inadequação no indivíduo [104] à medida que não consegue atender às demandas da escola e da família [6]. Ao longo do tempo, as crianças com TDAH apresentam um incremento progressivo da chance de desenvolver outros transtornos psiquiátricos [6, 105]. Além disso, as crianças afetadas estão mais propensas a sofrer acidentes e injúrias físicas [106] e os adultos apresentam elevada freqüência de acidentes automobilísticos [107], instabilidade nos relacionamentos afetivos e profissionais, além de pior colocação no mercado de trabalho [108, 109].

O TDAH ocorre em comorbidade com TOD e/ou TC em 30-90% dos casos [8, 12], freqüentemente levando a um diagnóstico de transtorno de personalidade anti-social na vida adulta quando presente essa comorbidade [15]. Além disso, jovens com TDAH apresentam maior risco de envolvimento com substâncias de abuso, como nicotina [15, 17], e tendem a apresentar cursos mais longos de adição quando comparados a controles sem TDAH [18, 19]. Entre adolescentes e adultos, as comorbidades são extremamente

freqüentes, como transtornos de humor, de ansiedade, abuso e dependência a drogas, transtornos disruptivos, personalidade anti-social, entre outros, traduzindo a gravidade deste transtorno ao longo do tempo [22].

Em termos de impacto econômico, uma revisão abrangente da literatura mostrou dados convergentes de 22 estudos sobre o tema [110]. Crianças e adultos com TDAH apresentam custos médicos anuais maiores do que indivíduos controles devido a maior número de hospitalizações, visitas a serviços de atendimento médico primário e de saúde mental, além de gastos com medicamentos. Os familiares de crianças com TDAH também utilizam serviços de saúde de forma mais freqüente do que familiares de controles, representando gastos mais elevados. Há evidências de custos adicionais relacionados à criminalidade, ao tratamento das comorbidades, a acidentes e à perda de dias de trabalho.

2.2 Etiologia

Estudos familiares da década de 1990 documentaram que o TDAH tem um padrão familiar [111], com parentes de probandos apresentando um risco 2 a 8 vezes maior de ter a doença, (para uma revisão da literatura, ver Faraone [23]). O coeficiente de herdabilidade estimado é de 75–80% [24], o que significa que sua etiologia está fortemente relacionada a fatores genéticos. Entretanto, vários fatores de risco ambientais já foram identificados [33, 34], tais como exposição à nicotina durante a gestação [35] e a chumbo durante a infância [36], enquanto outros estudos não encontraram tais associações [112].

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos [113-115] sugerem que o TDAH ou seus sintomas estão associados à exposição de nicotina durante a

gestação. Uma revisão [115] encontrou um *odds ratio* (OR) de 2,39 (IC 95% = 1,61 – 3,52, $p < 0.001$) nos estudos publicados antes de 2005. Entretanto, estudos longitudinais não são capazes de responder se o risco de TDAH associado à exposição ao tabagismo durante a gestação não é, na verdade, um risco geneticamente herdado [116]. Prematuridade, baixo peso ao nascer e tamanho pequeno ao nascimento [117, 118] também estão associados a sintomas de TDAH.

Esses estudos indicam que o risco de TDAH associado a fatores ambientais envolve múltiplos fatores e não apenas um. Além disso, é importante o desenvolvimento de metodologias adequadas para controlar a influência de fatores genéticos, uma vez que fatores ambientais podem ser apenas marcadores de fatores genéticos.

Os aspectos neuroquímicos, da anatomia estrutural e anatomia funcional cerebral associados ao TDAH vêm sendo progressivamente estudados nas últimas décadas [119]. Os estudos de imagem estrutural cerebral avaliaram predominantemente crianças e adolescentes com TDAH. Vários estudos demonstram uma redução generalizada do volume cerebral, incluindo cerebelo [120-122]. Uma metanálise confirmou os achados de redução do vérmis cerebelar, do corpo caloso, do volume cerebral total e do lobo direito e, especificamente, do caudado direito [123].

Achados de neurofarmacologia, genética, neuropsicologia e neuroimagem indicam um papel central da disfunção das vias frontoestriatais no TDAH [124]. Entretanto, há evidências recentes de um comprometimento mais generalizado, envolvendo, além de áreas da região frontal, núcleos da base, hemisférios e vérmis cerebelares [125]. Os achados mais significativos dos estudos de

neuroimagem funcional e estrutural indicam alterações em três regiões anatômicas: córtex frontal, especialmente pré-frontal, núcleos da base e cerebelo.

Dentre as regiões subcorticais, os gânglios da base – estriado (formado pelo caudado e putâmen) e globo pálido – têm um papel importante na patofisiologia do TDAH. São estruturas que recebem *inputs* de informações de áreas corticais relacionadas às funções executivas e atencionais. Alterações nas suas estruturas vêm sendo documentadas em estudos de neuroimagem em crianças e adolescentes com TDAH [120, 121, 126, 127]. Além disso, estudos neurofuncionais indicam alterações metabólicas nessas regiões [128-130].

Os circuitos implicados na patofisiologia do TDAH são particularmente ricos em catecolaminas [119]. O sistema dopaminérgico é formado por dois subsistemas ascendentes primários: o sistema nigroestriatal, que vai da substância negra ao estriato, e o sistema mesocorticolímbico, que se origina na área tegmentar ventral e alcança estruturas límbicas, como o núcleo acumbens, e sítios corticais, incluindo o córtex pré-frontal. Já o sistema noradrenérgico possui projeções que se originam principalmente do lócus ceruleus e disseminam-se para todo o córtex cerebral, sendo particularmente densas no córtex frontal e no giro cingulado [131].

Em relação aos fatores genéticos, existe uma dificuldade de replicação de estudos, sugerindo que, provavelmente, não existam genes com efeito grande no desenvolvimento do transtorno. O estudo colaborativo europeu *International Multisite ADHD gene* (IMAGE) investigou 51 genes envolvidos na regulação de neurotransmissores implicados no TDAH (dopamina, noradrenalina e

serotonina) e encontrou evidência de associação para 18 deles [132]. Os genes para o receptor dopaminérgico D4 (*DRD4*) e para o transportador de dopamina (*DAT1*) são os mais estudados, principalmente polimorfismos de número variável de repetições em tandem (VNTR) (para uma revisão sobre o assunto, ver Mick e Faraone [133]).

No *DRD4*, o VNTR mais estudado é uma seqüência com 48 pares de base no terceiro éxon que pode repetir-se de 2 a 11 vezes. Os alelos de 2, 4 e 7 repetições são os mais comuns nas diferentes populações, sendo este último associado a uma resposta embotada à dopamina [134, 135]. Uma meta-análise de 2005 [24] encontrou associação entre o alelo de 7 repetições e o TDAH (OR=1,45, IC 95% = 1,27-1,65 em estudos de caso-controle e OR = 1,16, IC 95% = 1,03-1,31 em estudos de famílias), enquanto que outra meta-análise [136] encontrou uma razão de chances agregada de 1,34 (IC 95% = 1,23 – 1,45) em 33 estudos. O projeto IMAGE não encontrou associação estatisticamente significativa entre esse VNTR e TDAH ($p < 0,09$), mas o OR de 1,18 foi semelhante ao encontrados nos estudos citados [132].

Visto que as medicações estimulantes, usadas no tratamento do TDAH, bloqueiam o transportador dopaminérgico [137] e ratos com a função do gene deste transportador eliminada apresentam sintomas de hiperatividade e comportamento desinibido e resposta aos estimulantes [138, 139], o gene para o *DAT1* (*SLC6A3*) é um forte candidato para um papel no TDAH. O principal polimorfismo do *DAT1* também é um VNTR com repetições com 40pb na região 3', sendo o alelo com 10 repetições o mais encontrado em todo o mundo (para revisão, ver Roman et al.) [140]. Uma meta-análise encontrou uma pequena associação em estudos familiares, com OR=1,17 (IC 95% = 1,05

– 1,30). Existem evidências de que fatores de risco ambientais são importantes mediadores do risco para TDAH associado ao *SLC6A3*. Um estudo de interação gene – ambiente [141] verificou que o risco para TDAH ocorria apenas na presença do haplótipo 10-6 *SLC6A3* associado à exposição de álcool na gestação. Neuman e cols. [142] documentaram um aumento de risco para TDAH subtipo combinado com ambos *SLC6A3* e o alelo de 7 repetições do *DRD4* apenas nas crianças exposta à tabagismo durante a gestação. Outro estudo [143] verificou que tanto o alelo de 10 repetições como o alelo de 6 repetições no intron 8 e o haplótipo 10-6 estariam associados à sintomatologia do TDAH apenas em famílias expostas à adversidade psicossocial mais intensa (vide abaixo).

Dentre os genes do sistema noradrenérgicos, genes para os receptores alfa-2A (*ADRA2A*), 2C (*ADRA2C*) são os mais estudados. No *ADRA2A*, alguns estudos demonstraram associação do alelo G-1291C com sintomas de TDAH [144, 145]; estudos de famílias falharam em detectar associação com o polimorfismo -1291 C>G e o diagnóstico de TDAH [146-148]. O projeto IMAGE [132] não encontrou associação entre o TDAH e nenhum dos SNPs do *ADRA2A* e *ADRA2C*.

Genes do sistema serotoninérgico também foram estudados em relação ao TDAH. No transportador de serotonina (HTT, *SLC6A4*), um polimorfismo de inserção/deleção de 44 pb (HTTLPR) na região promotora do gene *SLC6A4* é um dos mais estudados em psiquiatria, com achados positivos para vários diagnósticos e traços [149, 150]. Em termos de TDAH, alguns estudos são positivos [24, 151], enquanto outros falharam em replicar esses achados [152-155].

Nenhum gene estudado até então se mostrou suficiente para o desenvolvimento do TDAH, o que indica que, como outros transtornos ou traços complexos, sua etiologia está relacionada a múltiplos genes com efeitos pequeno [25, 26] em interação com fatores de risco ambientais. Isso significa que diferentes genótipos em risco podem levar a diferentes fenótipos quando expostos a fatores ambientais determinados [27]. Em relação ao TDAH, estudos indicam que indivíduos com diferentes genótipos associados ao TDAH apresentam um risco do transtorno quando expostos a fatores ambientais de risco, como os discutidos acima [141, 142, 156, 157]. Um estudo de 2007 [143] avaliou a possibilidade de interação gene – ambiente entre polimorfismos do *DAT1* e adversidade psicossocial. Usando uma versão “enriquecida” do índice de adversidade social proposto por Rutter [158] e três polimorfismos do *DAT1* em uma amostra do *Mannheim Study of Children at Risk*, Laucht *et al.* [143] documentaram níveis elevados de desatenção e hiperatividade/impulsividade em adolescentes expostos a maior adversidade que eram homozigotos para o alelo de 10 repetições. Foram obtidos resultados semelhantes aos homozigotos para o alelo de 6 repetições e para o haplótipo 6R-10R. Os autores comentam que estes resultados mostram como os riscos ambientais estudados são fatores moderadores do impacto do *DAT1* para o desenvolvimento do TDAH. Além disso, não houve efeitos significativos das diferentes variantes genéticas no desenvolvimento do TDAH, o que sugere que o risco do *DAT1* pode ser através de um efeito na susceptibilidade a ambientes de risco. Os autores discutem, ainda, que um dos possíveis riscos na interpretação desses dados é que o ambiente em risco poderia ser simplesmente um fator marcador de influências genéticas (correlação gene – ambiente). Entretanto, nas análises

controlando para psicopatologia parental anterior ao nascimento e baixo nível de educação dos pais (fatores ambientais geneticamente mediados) os resultados foram semelhantes, diminuindo a chance de esta ser uma explicação plausível.

2.3 Adversidade Psicossocial, Psicopatologia Parental e Funcionamento Familiar e TDAH

Desde o estudo pioneiro da década de 1970 de Michel Rutter na Ilha de Wight e em Londres [37-39], vários fatores de adversidade psicossocial vêm sendo relacionados com a etiologia e manutenção de doenças mentais em crianças e adolescentes. Quatro grupos de variáveis foram estudados como possíveis fatores associados a transtornos psiquiátricos: distúrbios familiares, desvios parentais, circunstâncias sociais e características escolares. Uma pior relação entre os pais, especialmente discórdia marital grave, psicopatologia materna, comportamento anti-social paterno e grande tamanho familiar (quatro ou mais crianças em casa) foram associados a transtornos psiquiátricos nas crianças. Famílias cujos pais tinham trabalhos pouco especializados também tinham mais crianças com transtornos mentais. Características escolares, como grande rotatividade de professores e alunos, absenteísmo e baixa proporção alunos/professores também foram associadas. Embora um único fator de risco ambiental não tenha sido suficiente para aumentar o risco de transtornos mentais na infância, a presença de 2 fatores aumentou em 4 vezes o risco e 4 fatores aumentou em 10 vezes o risco [38]. Desde então, diversos grupos de pesquisa vêm replicando esses achados em relação ao TDAH e a outros transtornos, com algumas variações nos resultados [43, 48, 51, 55, 56, 64, 66,

67]. Biederman *et al.* [159], em um estudo apenas com meninos, documentaram que probandos com TDAH tinham maiores índices de conflito familiar, pior nível sócio-econômico e maior psicopatologia materna. Entretanto, psicopatia paterna e tamanho familiar não foram associados ao TDAH. O risco do transtorno aumentou proporcionalmente ao aumento do número de fatores de adversidade psicossocial. Comparados com meninos sem fatores de risco, ter um fator acarretou um OR de 7,4 de ter TDAH e ter 4 fatores, um OR de 41,7. Os índices de adversidade também foram associados a comorbidades (depressão, ansiedade e TC), pior funcionamento global tanto em probandos quanto em controles e mais sintomas de TDAH. A adversidade psicossocial foi associada a pior funcionamento cognitivo, com declínio de QI diretamente proporcional ao aumento dos fatores de risco psicossociais em probandos, mas não em controles. Exposição a condições adversas foi preditor de problemas de aprendizagem em controles, mas não em probandos com TDAH. Os autores sugerem que a adversidade psicossocial pode piorar o funcionamento intelectual já prejudicado de crianças com TDAH, mas esses fatores resultam em uma exacerbação modesta dos problemas de aprendizagem já presentes no TDAH. Em controles, por outro lado, adversidade psicossocial apresentou pouco impacto nas habilidades intelectuais, mas foi um importante fator preditor de transtorno de aprendizagem. Em outro estudo do mesmo grupo [69], todos os fatores de um índice composto por discórdia marital grave, baixa classe social, família numerosa, criminalidade paterna, psicopatologia materna e cuidados adotivos, com exceção do tamanho da família, foram associados ao TDAH, mesmo após controle para TDAH parental, tabagismo durante a gestação e gênero. Outros fatores associados foram tabagismo materno

durante a gestação e história parental de TDAH, sendo o risco de TDAH proporcional ao número de fatores de risco ambientais presentes. Quando comparados com meninas, meninos tiveram maior prejuízo no funcionamento global com 4 ou mais fatores de risco e tiveram um maior declínio do funcionamento na medida que aumentavam os fatores de risco. Ou seja, o gênero foi um fator mediador do risco desses fatores ambientais em relação ao funcionamento global. Individualmente, psicopatologia materna e conflito familiar foram associados com TDAH e comorbidades e baixo nível sócio-econômico com transtornos de aprendizagem, problemas escolares e QI. Psicopatologia materna, conflito familiar e baixo nível sócio-econômico foram independentemente associados com prejuízo funcional. Tamanho familiar e conflito familiar foram associados com comprometimento no funcionamento interpessoal.

Existem evidências de que baixa educação dos pais e baixo nível sócio-econômico estariam associados aos sintomas de TDAH [46, 48, 69, 160]. Rydell *et al.* [55] não encontraram nível sócio-econômico *per se* associado ao TDAH. Quando controlados fatores demográficos e comorbidades, a baixa educação materna também não se manteve significativamente associada ao TDAH. Baixa educação parental é, na realidade, um possível marcador de baixo nível sócio-econômico [55]. Viver com padrasto/madrasta ou sem um dos pais foi o maior preditor para transtorno disruptivo, o que pode ter relação ao padrão específico de funcionamento familiar.

Sabe-se que o funcionamento familiar está associado ao desenvolvimento emocional das crianças [161] e diferentes conformações da estrutura familiar, como famílias com pais ausentes, estão associadas a problemas emocionais e

comportamentais dos filhos [161-163]. Existe, entretanto, a possibilidade de que a estrutura familiar *per se* não seja um fator de risco, e sim um marcador de outros riscos psicossociais, como pobre relação pai-filho, depressão parental e adversidade socioeconômica [164]. Algumas evidências sugerem que o funcionamento familiar estaria mais associado ao desenvolvimento de psicopatologia em crianças e adolescentes do que a estrutura familiar. Amato e Keith [165], em um estudo sobre divórcio verificaram que o funcionamento familiar foi mais importante para o ajustamento das crianças do que a preservação ou não da estrutura familiar. Cuffe *et al.* [161] documentaram que baixa coesão familiar e eventos vitais estressantes estavam associados a qualquer diagnóstico psiquiátrico em adolescentes, tendo a primeira uma tendência em relação a transtornos disruptivos ($p=0,074$). É importante ressaltar que não foi feito diagnóstico específico de TDAH neste estudo. Os autores discutem que a estrutura familiar pode ser tanto um fator de risco para depressão como um marcador para famílias com crianças com distúrbios emocionais. A estrutura familiar parece ser mais importante do que a coesão familiar para transtornos afetivos, o que pode significar que a estrutura familiar seja um marcador para famílias sob múltiplos estressores [161]. Em um recente estudo [55], famílias com ambos os pais biológicos tinham crianças com menos sintomas de TDAH e TOD e conflitos familiares contribuíram para o desenvolvimento dos dois transtornos, sendo que meninos foram mais vulneráveis do que meninas. Problemas sociais foram especificamente associados ao TDAH, bem como morar com apenas um pai ou madrasta/padrasto.

2.4 Tratamento

O estudo de medicações para o tratamento de sintomas de TDAH é realizado desde 1937, tendo sido regulamentado em 1960 o uso dos estimulantes como um regime medicamentoso seguro e eficaz [166, 167]. O tratamento medicamentoso promove uma redução dos sintomas e dos prejuízos relacionados ao TDAH, como melhora do desempenho escolar, da auto-estima e do funcionamento familiar [167, 168]. As medicações estimulantes são a primeira escolha para o tratamento do transtorno [167]. Houve um aumento drástico do uso de estimulantes nos EUA entre 1987 e 1997 [169], sendo o metilfenidato o estimulante mais utilizado e estudado em todo o mundo e o único atualmente disponível no Brasil. Este se mostrou uma medicação custo-efetiva e segura, sendo favorável o emprego de tratamentos combinados para aquelas crianças com comorbidades [110, 170, 171].

Comparadas com estimulantes, abordagens psicossociais têm se mostrado inferiores, além de não agregarem benefício quando associadas às medicações [72] (para uma revisão da literatura, ver Antshel *et al.* [172]). O *Multimodal Treatment Study of ADHD* (MTA) confirmou o maior benefício com o tratamento medicamentoso com estimulante em relação a intervenções comportamentais [73]. Entretanto, o tratamento comportamental permitiu um uso de doses menores de estimulantes no grupo submetido ao tratamento combinado [173], o que pode ser interessante por se tratar de um transtorno crônico. Além disso, em uma análise posterior, Swanson *et al.* [168] documentaram a superioridade do tratamento combinado em relação à intervenção medicamentosa. Essas intervenções podem ser uma opção para início de tratamento quando os sintomas são leves ou com pouco prejuízo,

quando há incerteza diagnóstica ou algum impedimento ao uso de estimulantes [72].

2.5 Metilfenidato

O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, embora exista um corpo robusto de evidência da sua ação sobre os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico cerebrais [174-176]. O MFD parece facilitar a transmissão catecolaminérgica, com efeitos no córtex pré-frontal [177]. Ele bloqueia o transportador de dopamina (DAT), que regula a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica. O bloqueio, desta forma, provoca um aumento dos seus níveis [178, 179]. Embora existam evidências de um aumento dos níveis de DAT em portadores de TDAH [180, 181], esse achado não foi replicado em todos os estudos [176, 182]. Entretanto, a baixa disponibilidade deste transportador em indivíduos com TDAH parece estar associada à baixa resposta ao tratamento com MFD [183].

O sistema dopaminérgico também é modulado por modificações na função noradrenérgica. Pequenas doses de MFD aumentam os níveis de noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal em ratos [184]. Como existem baixos níveis de DAT nesta região, é provável que o aumento dos níveis destes neurotransmissores esteja relacionado à função sobre o sistema noradrenérgico [185]. Existe um corpo cada vez maior de evidências da ação do MFD sobre esse sistema, particularmente sobre receptores adrenérgicos alfa-2A [186-188].

2.6 Fatores mediadores e moderadores

Em termos de tratamento para transtornos mentais, não existem intervenções universalmente eficazes. Isso significa que é importante a aquisição de conhecimento acerca de quais tratamentos funcionam para determinados grupos de indivíduos com o transtorno, e quais características predizem uma pior resposta [74]. A compreensão dos “ingredientes ativos do tratamento” é crucial, uma vez que determinadas intervenções podem funcionar por motivos totalmente diferentes dos que previamente pensados [189]. Fatores moderadores são características da amostra submetida ao tratamento que podem influenciar os desfechos. Dessa maneira, podem identificar subgrupos com maior probabilidade de resposta a diferentes tratamentos. Por fatores mediadores entendem-se os processos que ocorrem durante o tratamento que explicam como e por que determinada intervenção exerce os seus efeitos. Na área de psiquiatria da infância e adolescência ainda há poucos estudos avaliando essas questões.

Em relação ao TDAH, a maior parte das informações sobre fatores moderadores e mediadores do tratamento refere-se a uma única amostra, advinda do Multimodal *Treatment Study of Children With ADHD (MTA Study)* (Tabela 1) [81, 82]. O gênero do paciente e a presença ou não de comorbidade com TOD/TC não foram moderadores da resposta [74]. Da mesma maneira, uso prévio de estimulantes não parece estar associado a diferentes padrões de resposta. Entretanto, aquelas crianças que já tinham usado essas medicações tinham maior probabilidade de seguir necessitando do tratamento medicamentoso [74]. Comorbidade com transtornos de ansiedade foi considerado um fator moderador da resposta a intervenções comportamentais:

as crianças com esses transtornos apresentaram melhor resposta a essas intervenções do que crianças sem a comorbidade [74]. A relevância clínica deste achado é evidente, uma vez que identifica um subgrupo de pacientes que poderia beneficiar-se de tratamentos não medicamentosos *a priori*. Em uma análise mais detalhada [85, 190], as crianças com TDAH em comorbidade com transtorno de ansiedade sem TOD/TC tiveram uma resposta particularmente alta a técnicas comportamentais. Já aquele grupo com TDAH, transtorno de ansiedade e TOD/TC respondeu melhor ao tratamento combinado, usando manejo comportamental associado ao tratamento medicamentoso. Em relação a fatores de adversidade social, o grupo em maior desvantagem econômica necessitou de tratamento combinado para obter resposta nos desfechos de habilidades sociais e relacionamentos com pares [75]. Esse grupo, quando submetido ao tratamento medicamentoso, apresentou uma piora na relação com os pais do que o grupo com maior nível sócio econômico [75]. Comparados com caucasianos, afro-americanos tiveram melhor resposta ao tratamento combinado [74]. A gravidade dos sintomas de TDAH foi um fator preditor de baixa resposta ao tratamento medicamentoso. Aquelas crianças que tinham mães com sintomatologia depressiva antes da intervenção apresentaram menor chance de resposta à medicação. Por fim, as crianças com sintomas graves de TDAH basais, mãe com sintomas depressivos e baixo QI (<100) tiveram uma chance de apenas 10% de responderem ao tratamento medicamentoso ou combinado.

Em relação aos fatores mediadores, o grupo submetido ao tratamento combinado que apresentou maior melhora do padrão de práticas e disciplinas parentais teve os melhores resultados em termos de habilidades sociais e

comportamento disruptivo na sala de aula do que o grupo que não teve essa mudança nas práticas parentais [74]. Isso significa que a mudança das práticas parentais foi um fator mediador do tratamento combinado, ou seja, um dos motivos deste tratamento melhorar as habilidades sociais foi essa mudança no comportamento dos pais perante seus filhos. As crianças tratadas por médicos da comunidade que receberam medicação também tiveram melhores respostas do que as que não receberam, indicando que o uso de medicações mediou a resposta do tratamento a que esse grupo foi submetido.

Em relação à adesão ao tratamento, o MTA documentou achados interessantes. Comparecer às sessões do tratamento comportamental não foi um mediador da resposta deste grupo; entretanto, adesão às consultas nos grupos do tratamento medicamentoso e combinado foi [75]. Os autores sugerem que, no primeiro caso, a adesão ao tratamento não envolve apenas o comparecimento às sessões, enquanto que, para que o tratamento que envolve medicação tenha os efeitos desejáveis, é necessário que o paciente (e sua família) esteja presente nas consultas com os médicos. Isso mostra a importância da adesão ao tratamento.

Outros poucos estudos avaliaram moderadores e mediadores de resposta ao MFD em TDAH (Tabela 1) [191-193]. Um estudo [193] identificou a presença de traços psicopáticos em crianças com TDAH em comorbidade com TC como preditor de pior resposta à psicoterapia comportamental, o que foi revertido com a associação de MFD. Outro estudo, com pré-escolares com TDAH, avaliou a influência de comorbidades na resposta ao tratamento com MFD. Os autores concluíram que a ausência de comorbidade ou a presença de apenas uma, especialmente TOD, estava associada à boa resposta,

semelhante à encontrada nos estudos com escolares. Por outro lado, apresentar duas comorbidades foi preditor de resposta moderada, enquanto a presença de 3 ou mais comorbidades foi associada a ausência de resposta ao tratamento. Também, crianças com mais comorbidades estavam expostas a mais adversidade familiar. Um estudo holandês [191] demonstrou uma melhor resposta tanto ao MFD como ao tratamento combinado em crianças com QI mais elevado e ansiedade comórbida, de acordo com avaliação dos professores. Entretanto, gravidade dos sintomas e depressão parental não tiveram nenhum efeito moderador. Outro estudo realizado fora dos EUA [194] não encontrou qualquer efeito preditor de comorbidade com transtornos de ansiedade na resposta ao MFD. Em relação à psicopatologia parental, outro estudo demonstrou que parentes de primeiro grau de bons respondedores ao MFD apresentam maior risco de TDAH do que parentes de crianças que tiveram resposta inadequada [71]. Em uma análise secundária de 3 estudos, Aman et al. [195] encontraram que baixo QI foi associado à pior resposta ao MFD.

Neste sentido, vários estudos longitudinais acompanharam o uso de medicação e documentaram uma baixa adesão às medicações usadas para o TDAH, o que se constitui em uma importante barreira ao tratamento devido à natureza crônica desta condição [196-198]. Diferentes preditores de uso de medicação em pacientes com TDAH foram identificados, tais como gênero masculino, uso prévio de MFD, adversidade familiar e socioeconômica, sintomatologia de TDAH, sintomas de internalização e de externalização (agressividade) e prejuízo acadêmico [169, 199, 200]. Um recente estudo [198] examinou a continuidade do uso de MFD em uma coorte de meninos com

TDAH, procurando identificar preditores comportamentais e sociodemográficos de diferentes padrões de uso da medicação. Neste estudo, foram identificados 3 perfis de uso de MFD: “sem uso de MFD”, consistiu no maior grupo (87,2%), que não estava usando a medicação; “crescimento lento, uso intermitente” (11,2%) e “crescimento rápido, uso estável” (1,6%). Quatro variáveis foram diferentes nos 3 grupos: a porcentagem de mães que não completaram o ensino médio foi maior no grupo “crescimento rápido” do que no grupo “sem uso” (45% vs 23%); sendo que aquele grupo apresentou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade, desatenção e sintomas de internalização. No modelo multivariado, a educação materna não manteve a significância estatística, provavelmente por estar correlacionada com sintomas de hiperatividade/impulsividade e desatenção. Os preditores de uso do tipo “crescimento rápido” foram sintomas de hiperatividade/impulsividade (OR 1,45, IC 95% = 1,20 – 1,70) e sintomas de desatenção (OR 1,59, IC 95% = 1,22 – 1,96). Comportamento disruptivo foi um preditor do grupo “sem uso” (OR 0,82, IC 95% = 0,67 – 0,97). Nenhum fator sociodemográfico foi preditor de uso de MFD.

Outro recente estudo [201] procurou identificar o impacto de características familiares no uso de estimulante em crianças e adolescentes com TDAH. Rabbani *et al.* estudaram uma amostra representativa dos EUA de crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade acompanhadas por 2 anos. Foram estudadas características sociodemográficas, familiares e de saúde e a probabilidade de uso de estimulante através de análises bivariadas. Em seguida, foram criados 5 modelos multivariados: inicialmente focando apenas no tipo de família (apenas um pai ou os dois pais); em seguida, adicionando

educação materna; após, adicionando o número de outras crianças na família, presença de outros adultos e características demográficas, como sexo, idade e raça; logo após, adicionando renda familiar, seguro e status de saúde; por fim, ajustando para região demográfica. Nas análises bivariadas, as crianças de 2 a 6 anos usavam mais estimulantes (56%, $p < 0,01$) do que as de 7 a 11 (42%) e as de 12 a 17 anos (27%). Aquelas com melhores índices de saúde física e mental também usavam mais (saúde física excelente 45%, pobre, 13%; saúde mental excelente 45%, pobre, 19%, $p < 0,01$). Em relação ao número de outras crianças na casa, as famílias que tinham mais crianças tiveram índices mais altos de uso de estimulantes (nenhuma criança, 31%; 1 criança, 40%; 2 ou mais crianças, 47%, $p < 0,01$). No modelo multivariado, crianças de famílias apenas com mães apresentaram um menor uso de estimulante em todos os modelos (OR 0,74, IC 95% = 0,68 – 0,81, ajustado para educação materna, tamanho familiar e características demográficas). Meninos tiveram uma chance de usar medicação 20% maior do que meninas (OR 1,20, IC 95% = 1,09 – 1,31), enquanto mais velhos usaram menos (12 – 17 anos, OR 0,36, IC 95% = 0,31 – 0,41). Em relação ao número de crianças em casa, após ajuste para educação materna, características sociodemográficas e tamanho familiar, quanto maior o número de crianças em casa, maior a probabilidade de uso de estimulante (duas ou mais crianças, OR 1,59, IC 95% = 1,42 – 1,79). Em relação à educação materna, a probabilidade de uso de medicação foi maior em crianças cujas mães tinham menos educação formal (ensino médio completo OR 1,21, IC 95% = 1,07 – 1,37; algum ensino superior OR 1,18, IC 95% = 1,06 – 1,33). Entretanto, tal significância foi perdida quando o modelo foi ajustado para variáveis que refletem o status de saúde e o acesso ao sistema

de saúde (OR 0,91, IC 95% = 0,80 – 1,04 no modelo final). Os autores sugerem, então, que a associação entre educação parental e uso de estimulante pode ser mediada pelo acesso da criança ao sistema de saúde e pelo seu status de saúde.

O estudo de fatores preditores de resposta ao principal tratamento do TDAH é fundamental, visto que se trata de um transtorno crônico e com grande prejuízo individual e para a sociedade. A interação entre características individuais, familiares e sociais pode ser bastante complexa e fatores como adesão e acesso ao tratamento adequado são essenciais para uma melhor compreensão. No nosso meio, não existem estudos avaliando como características sócio-demográficas, familiares e ambientais podem influenciar na resposta ao metilfenidato no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, evidenciando uma lacuna importante no conhecimento científico deste transtorno.

2.7 TABELA 1. Estudos de fatores moderadores de tratamento em TDAH em crianças e adolescentes.

Estudo	Local	Delineamento	Intervenções	Moderador Testado	Significância	Observações
Van der Oord, S (2008) [191]	Países Baixos	ECR 10 semanas Ambos os sexos 8 – 12 anos Virgens de tratamento	MFD Combinado	QI	Sim	QI elevado foi preditor de melhor resposta nos 2 grupos, avaliada pelos professores
				Ansiedade	Sim	Ansiedade foi preditor de melhor resposta nos 2 grupos, avaliada pelos professores
				Gravidade dos sintomas	Não	
				Depressão Parental	Não	
PATS (2007) [192]	EUA	ECR 5 semanas Ambos os sexos 3 – 5,5 anos N = 165	MFD Placebo	Comorbidades	Sim	<u>0 – 1 comorbidades:</u> Boa resposta ao MFD <u>2 comorbidades</u> <u>Resposta moderada</u> ao MFD <u>3 comorbidades</u> Sem resposta ao MFD
Waschbusch, DA (2007) [193]	EUA	Tipo de estudo Ambos os sexos 7 – 12 anos N = 37	TCC Combinado	Traços de psicopatia	Sim	Pior resposta à terapia comportamental Menor chance de remissão

Aman, MG (2003) [195]	Nova Zelândia	Análise secundária de 3 ECR 2 – 4 semanas Crianças com baixo QI	MFD Placebo	QI	Sim	Baixo QI foi associado à pior resposta ao MFD
MTA (1999) [74]	EUA	ECR 14 meses Ambos os sexos 7 – 9,9 anos N = 579	MFD TC Combinado CC	Sexo	Não	
				Comorbidade com TOD/TC	Não	
				Uso prévio de estimulante	Não	Menor probabilidade de ficar sem medicação
				Transtorno de Ansiedade	Sim	Melhor resposta TC na avaliação dos pais Com TOD/TC: melhor resposta ao Combinado
				Baixo NSE	Sim	Melhor resposta ao Combinado, na avaliação dos professores Pior relação com os pais no grupo MFD
				Etnia	Sim	Afro-americanos: melhor resposta ao Combinado do que brancos
				Gravidade dos	Sim	Maior gravidade: pior

				sintomas		resposta ao MFD e Combinado do que menos graves
				Depressão parental	Sim	Pais com sintomas depressivos: pior resposta ao MFD e Combinado
				QI	Sim	< 100: pior resposta ao MFD e Combinado
Garcia, SP (2009) [194]	Brasil	Ensaio aberto 4 semanas N = 280	MFD	Transtornos de ansiedade	Não	
Grizenko, N (2006) [71]	Canadá	ECR 2 semanas 118	MFD	TDAH parental	Sim	Bons respondedores tinham mais parentes de 1º grau com TDAH e parentes de 2º com TPAS

Obs:

ECR – Ensaio clínico randomizado

Combinado – Psicoterapia associada a MFD

TC – Terapia comportamental

CC – Tratamento comunitário (tratamento usualmente recebido em unidades básicas de saúde, independentemente do uso de medicação)

NSE – nível sócio-econômico

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, fourth edition (DSM-IV)*. 1994: American Psychiatric Association.
2. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
3. Goldman, L.S., et al., *Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association*. Jama, 1998. **279**(14): p. 1100-7.
4. Pliszka, S., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(7): p. 894-921.
5. Klassen, A.F., A. Miller, and S. Fine, *Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. e541-7.
6. Shaw-Zirt, B., et al., *Adjustment, social skills, and self-esteem in college students with symptoms of ADHD*. J Atten Disord, 2005. **8**(3): p. 109-20.
7. Health., N.I.o.H.N.I.o.M., *Decade of the Brain - Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 2003.
8. Biederman, J., *Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1215-20.
9. Cunningham, C.E. and M.H. Boyle, *Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family,*

- parenting, and behavioral correlates. J Abnorm Child Psychol, 2002. 30(6): p. 555-69.*
10. Drabick, D.A., et al., *ODD and ADHD symptoms in Ukrainian children: external validators and comorbidity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. 43(6): p. 735-43.*
 11. Ersan, E.E., et al., *The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2004. 13(6): p. 354-61.*
 12. Biederman, J., J. Newcorn, and S. Sprich, *Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. Am J Psychiatry, 1991. 148(5): p. 564-77.*
 13. Kadesjo, C., et al., *Attention-deficit-hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7-year-old children. Dev Med Child Neurol, 2003. 45(10): p. 693-9.*
 14. August, G.J., et al., *Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. J Abnorm Child Psychol, 1996. 24(5): p. 571-95.*
 15. Mannuzza, S., et al., *Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. Am J Psychiatry, 1998. 155(4): p. 493-8.*
 16. Mannuzza, S., et al., *Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. Arch Gen Psychiatry, 1991. 48(1): p. 77-83.*
 17. Milberger, S., et al., *ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. 36(1): p. 37-44.*

18. Wilens, T.E., J. Biederman, and E. Mick, *Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD*. *Am J Addict*, 1998. **7**(2): p. 156-63.
19. Goldston, D.B., et al., *Reading problems, psychiatric disorders, and functional impairment from mid- to late adolescence*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007. **46**(1): p. 25-32.
20. Bonafina, M.A., et al., *ADHD and reading disabilities: a cluster analytic approach for distinguishing subgroups*. *J Learn Disabil*, 2000. **33**(3): p. 297-307.
21. Dykman, R.A. and P.T. Ackerman, *Attention deficit disorder and specific reading disability: separate but often overlapping disorders*. *J Learn Disabil*, 1991. **24**(2): p. 96-103.
22. Wilens, T.E., S.V. Faraone, and J. Biederman, *Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults*. *Jama*, 2004. **292**(5): p. 619-23.
23. Faraone, S.V. and J. Biederman, *Nature, nurture and attention deficit hyperactivity disorder*. *Dev Rev*, 2000. **20**(4): p. 568-81.
24. Faraone, S.V., et al., *Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1313-23.
25. Thapar, A., et al., *Genetic basis of attention deficit and hyperactivity*. *Br J Psychiatry*, 1999. **174**: p. 105-11.
26. Smalley, S.L., *Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Am J Hum Genet*, 1997. **60**(6): p. 1276-82.
27. Caspi, A., et al., *Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children*. *Science*, 2002. **297**(5582): p. 851-4.

28. Schothorst, P.F. and H. van Engeland, *Long-term behavioral sequelae of prematurity*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(2): p. 175-83.
29. Scahill, L., et al., *Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(8): p. 976-84.
30. Levy, F., C. Barr, and G. Sunohara, *Directions of aetiologic research on attention deficit hyperactivity disorder*. Aust N Z J Psychiatry, 1998. **32**(1): p. 97-103.
31. Hartsough, C.S. and N.M. Lambert, *Medical factors in hyperactive and normal children: prenatal, developmental, and health history findings*. Am J Orthopsychiatry, 1985. **55**(2): p. 190-201.
32. Breslau, N., et al., *Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age*. J Abnorm Child Psychol, 1996. **24**(3): p. 385-400.
33. Mick, E., et al., *Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder*. J Dev Behav Pediatr, 2002. **23**(1): p. 16-22.
34. Banerjee, T.D., F. Middleton, and S.V. Faraone, *Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder*. Acta Paediatr, 2007. **96**(9): p. 1269-74.
35. Linnet, K.M., et al., *Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(6): p. 1028-40.
36. Braun, J.M., et al., *Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(12): p. 1904-9.

37. Rutter, M., et al., *Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder*. Br J Psychiatry, 1975. **126**: p. 493-509.
38. Rutter, M., et al., *Research report: Isle of Wight Studies, 1964-1974*. Psychol Med, 1976. **6**(2): p. 313-32.
39. Rutter, M., et al., *Attainment and adjustment in two geographical areas: III--Some factors accounting for area differences*. Br J Psychiatry, 1975. **126**: p. 520-33.
40. Frick, P.J., et al., *Familial risk factors to oppositional defiant disorder and conduct disorder: parental psychopathology and maternal parenting*. J Consult Clin Psychol, 1992. **60**(1): p. 49-55.
41. Lahey, B.B., et al., *Oppositional defiant and conduct disorders: issues to be resolved for DSM-IV*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. **31**(3): p. 539-46.
42. Jensen, P.S., et al., *Child and adolescent psychopathology research: problems and prospects for the 1990s*. J Abnorm Child Psychol, 1993. **21**(5): p. 551-80.
43. Goldstein, L.H., et al., *Examining subtypes of behavior problems among 3-year-old children, Part II: investigating differences in parent psychopathology, couple conflict, and other family stressors*. J Abnorm Child Psychol, 2007. **35**(1): p. 111-23.
44. Graetz, B.W., et al., *Validity of DSM-IVADHD subtypes in a nationally representative sample of Australian children and adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(12): p. 1410-7.

45. Kadesjo, C., et al., *ADHD in Swedish 3- to 7-year-old children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(9): p. 1021-8.
46. Latimer, W.W., et al., *Child and familial pathways to academic achievement and behavioral adjustment: a prospective six-year study of children with and without ADHD*. J Atten Disord, 2003. **7**(2): p. 101-16.
47. St Sauver, J.L., et al., *Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(9): p. 1124-31.
48. Counts, C.A., et al., *Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(7): p. 690-8.
49. Johnston, C. and E.J. Mash, *Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research*. Clin Child Fam Psychol Rev, 2001. **4**(3): p. 183-207.
50. Niederhofer, H., et al., *Features in families of boys with hyperkinetic and emotional disorders*. Psychol Rep, 2003. **92**(3 Pt 1): p. 849-52.
51. Vostanis, P., et al., *Relationship between parental psychopathology, parenting strategies and child mental health--findings from the GB national study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2006. **41**(7): p. 509-14.
52. Biederman, J., et al., *Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(3): p. 343-51.

53. DuBois, D.L., et al., *Prospective investigation of the effects of socioeconomic disadvantage, life stress, and social support on early adolescent adjustment*. J Abnorm Psychol, 1994. **103**(3): p. 511-22.
54. Rey, J.M., et al., *Family environment in attention deficit hyperactivity, oppositional defiant and conduct disorders*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. **34**(3): p. 453-7.
55. Rydell, A.M., *Family factors and children's disruptive behaviour: an investigation of links between demographic characteristics, negative life events and symptoms of ODD and ADHD*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2009.
56. Shanahan, L., et al., *Specificity of putative psychosocial risk factors for psychiatric disorders in children and adolescents*. J Child Psychol Psychiatry, 2008. **49**(1): p. 34-42.
57. Stevens, G.W., et al., *Predicting externalizing problems in Moroccan immigrant adolescents in the Netherlands*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2005. **40**(7): p. 571-9.
58. Fergusson, D.M., L.J. Horwood, and M. Lynskey, *The childhoods of multiple problem adolescents: a 15-year longitudinal study*. J Child Psychol Psychiatry, 1994. **35**(6): p. 1123-40.
59. Rey, J.M., et al., *Oppositional disorder: fact or fiction?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1988. **27**(2): p. 157-62.
60. Schachar, R. and R. Wachsuth, *Oppositional disorder in children: a validation study comparing conduct disorder, oppositional disorder and normal control children*. J Child Psychol Psychiatry, 1990. **31**(7): p. 1089-102.

61. Cuffe, S.P., et al., *Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community sample of older adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(9): p. 1037-44.
62. Allgood-Merten, B., P.M. Lewinsohn, and H. Hops, *Sex differences and adolescent depression*. J Abnorm Psychol, 1990. **99**(1): p. 55-63.
63. Duggal, S., et al., *Assessment of life stress in adolescents: self-report versus interview methods*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000. **39**(4): p. 445-52.
64. Dumont, M. and M. Provost, *Resilience in adolescents: protective role of social support, coping strategies, self-esteem and social activities on experience of stress and depression*. J Youth Adolesc, 1999. **28**(343-363).
65. Hammen, C., D. Burge, and C. Adrian, *Timing of mother and child depression in a longitudinal study of children at risk*. J Consult Clin Psychol, 1991. **59**(2): p. 341-5.
66. Hoffmann, J.P. and S.S. Su, *Stressful life events and adolescent substance use and depression: conditional and gender differentiated effects*. Subst Use Misuse, 1998. **33**(11): p. 2219-62.
67. Rutter, M., *Meyerian psychobiology, personality development, and the role of life experiences*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(9): p. 1077-87.
68. Pressman, L.J., et al., *Relationship of family environment and parental psychiatric diagnosis to impairment in ADHD*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(3): p. 346-54.
69. Biederman, J., S.V. Faraone, and M.C. Monuteaux, *Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group*

- of boys and girls with and without ADHD. Am J Psychiatry, 2002. 159(9): p. 1556-62.*
70. Jensen, P.S., et al., *Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. J Dev Behav Pediatr, 2001. 22(1): p. 60-73.*
71. Grizenko, N., et al., *Relationship between response to methylphenidate treatment in children with ADHD and psychopathology in their families. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. 45(1): p. 47-53.*
72. Jensen, P.S., *Clinical considerations for the diagnosis and treatment of ADHD in the managed care setting. Am J Manag Care, 2009. 15(5 Suppl): p. S129-40.*
73. *A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry, 1999. 56(12): p. 1073-86.*
74. Hinshaw, S.P., *Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: understanding for whom and how interventions work. J Pediatr Psychol, 2007. 32(6): p. 664-75.*
75. *Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry, 1999. 56(12): p. 1088-96.*
76. Greene, R.W. and J.S. Ablon, *What does the MTA study tell us about effective psychosocial treatment for ADHD? J Clin Child Psychol, 2001. 30(1): p. 114-21.*

77. Abikoff, H., et al., *Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(7): p. 802-11.
78. Hechtman, L., et al., *Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(7): p. 812-9.
79. Abikoff, H., et al., *Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(7): p. 820-9.
80. Hechtman, L., et al., *Children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment: impact on parental practices*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(7): p. 830-8.
81. Arnold, L.E., et al., *National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (the MTA). Design challenges and choices*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(9): p. 865-70.
82. Richters, J.E., et al., *NIMH collaborative multisite multimodal treatment study of children with ADHD: I. Background and rationale*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995. **34**(8): p. 987-1000.
83. Abikoff, H.B., et al., *Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity*. J Abnorm Child Psychol, 2002. **30**(4): p. 349-59.

84. Arnold, L.E., et al., *Effects of ethnicity on treatment attendance, stimulant response/dose, and 14-month outcome in ADHD*. J Consult Clin Psychol, 2003. **71**(4): p. 713-27.
85. Jensen, P.S., et al., *ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(2): p. 147-58.
86. Wells, K.C., et al., *Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study*. J Abnorm Child Psychol, 2000. **28**(6): p. 543-53.
87. Still, G., *Some abnormal psychological conditions in children*. Lancet, 1902: p. 1008-1012.
88. Thome, J. and K.A. Jacobs, *Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book*. Eur Psychiatry, 2004. **19**(5): p. 303-6.
89. *The IDC-10 classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic criteria for research*, ed. W.H. Organization. 1993, Geneva.
90. Rohde, L.A., et al., *ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999. **38**(6): p. 716-22.
91. Willoughby, M.T., *Developmental course of ADHD symptomatology during the transition from childhood to adolescence: a review with recommendations*. J Child Psychol Psychiatry, 2003. **44**(1): p. 88-106.
92. Goodman, R., T. Ford, and H. Meltzer, *Mental health problems of children in the community: 18 month follow up*. Bmj, 2002. **324**(7352): p. 1496-7.

93. Kim-Cohen, J., et al., *Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort.* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(7): p. 709-17.
94. Faraone, S.V., J. Biederman, and E. Mick, *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies.* Psychol Med, 2006. **36**(2): p. 159-65.
95. Sandberg, S., et al., *Do high-threat life events really provoke the onset of psychiatric disorder in children?* J Child Psychol Psychiatry, 2001. **42**(4): p. 523-32.
96. Rutter, M., J. Tizard, and K. Whitmore, *Education, health and behaviour.* 1970, London: Longman.
97. Costello, E.J., et al., *Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence.* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(8): p. 837-44.
98. Ford, T., et al., *A prospective study of childhood psychopathology: independent predictors of change over three years.* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2007. **42**(12): p. 953-61.
99. Kaplan, B., et al., *Family dysfunction is more strongly associated with ADHD than with general school problems.* Journal of Attention Disorders, 1998. **2**: p. 209-216.
100. Goodman, R., *The longitudinal stability of psychiatric problems in children with hemiplegia.* J Child Psychol Psychiatry, 1998. **39**(3): p. 347-54.
101. Mathijssen, J.J., H.M. Koot, and F.C. Verhulst, *Predicting change in problem behavior from child and family characteristics and stress in*

- referred children and adolescents. Dev Psychopathol, 1999. 11(2): p. 305-20.*
102. Lahey, B.B., et al., *Three-year predictive validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in children diagnosed at 4-6 years of age. Am J Psychiatry, 2004. 161(11): p. 2014-20.*
103. Massetti, G.M., et al., *Academic achievement over 8 years among children who met modified criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder at 4-6 years of age. J Abnorm Child Psychol, 2008. 36(3): p. 399-410.*
104. Barber, S., L. Grubbs, and B. Cottrell, *Self-perception in children with attention deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Nurs, 2005. 20(4): p. 235-45.*
105. Biederman, J., et al., *A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. Arch Gen Psychiatry, 1996. 53(5): p. 437-46.*
106. Swensen, A., et al., *Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. J Adolesc Health, 2004. 35(4): p. 346 e1-9.*
107. Barkley, R.A., K.R. Murphy, and D. Kwasnik, *Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. Pediatrics, 1996. 98(6 Pt 1): p. 1089-95.*
108. Mannuzza, S., et al., *Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry, 1993. 50(7): p. 565-76.*

109. Mannuzza, S., et al., *Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(9): p. 1222-7.
110. Matza, L.S., C. Paramore, and M. Prasad, *A review of the economic burden of ADHD*. Cost Eff Resour Alloc, 2005. **3**: p. 5.
111. Biederman, J., et al., *Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990. **29**(4): p. 526-33.
112. Barkley, R.A., G.J. DuPaul, and M.B. McMurray, *Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria*. J Consult Clin Psychol, 1990. **58**(6): p. 775-89.
113. Thapar, A., et al., *Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(11): p. 1985-9.
114. Schmitz, M., et al., *Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(11): p. 1338-45.
115. Langley, K., et al., *Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review*. Minerva Pediatr, 2005. **57**(6): p. 359-71.
116. Thapar, A., et al., *Prenatal Smoking Might Not Cause Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Novel Design*. Biol Psychiatry, 2009.

117. Lahti, J., et al., *Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years*. J Child Psychol Psychiatry, 2006. **47**(11): p. 1167-74.
118. Bhutta, A.T., et al., *Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis*. Jama, 2002. **288**(6): p. 728-37.
119. Castellanos, F.X. and R. Tannock, *Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 617-28.
120. Seidman, L.J., E.M. Valera, and N. Makris, *Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1263-72.
121. Castellanos, F.X., et al., *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Jama, 2002. **288**(14): p. 1740-8.
122. Durston, S., et al., *Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(3): p. 332-40.
123. Valera, E.M., et al., *Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(12): p. 1361-9.
124. Durston, S., *A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies?* Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2003. **9**(3): p. 184-95.

125. Semrud-Clikeman, M., et al., *Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000. **39**(4): p. 477-84.
126. Krain, A.L. and F.X. Castellanos, *Brain development and ADHD*. Clin Psychol Rev, 2006. **26**(4): p. 433-44.
127. Giedd, J.N., et al., *Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **931**: p. 33-49.
128. Lou, H.C., L. Henriksen, and P. Bruhn, *Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder*. Arch Neurol, 1984. **41**(8): p. 825-9.
129. Lou, H.C., et al., *Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder*. Arch Neurol, 1989. **46**(1): p. 48-52.
130. Bush, G., E.M. Valera, and L.J. Seidman, *Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1273-84.
131. Martin, J., *Neuroanatomy: Text and Atlas*. 2003, New York: McGraw-Hill Medical.
132. Brookes, K., et al., *The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(10): p. 934-53.
133. Mick, E. and S.V. Faraone, *Genetics of attention deficit hyperactivity disorder*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2008. **17**(2): p. 261-84, vii-viii.
134. Van Tol, H.H., et al., *Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population*. Nature, 1992. **358**(6382): p. 149-52.

135. Asghari, V., et al., *Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants*. J Neurochem, 1995. **65**(3): p. 1157-65.
136. Li, D., et al., *Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Hum Mol Genet, 2006. **15**(14): p. 2276-84.
137. Spencer, T., J. Biederman, and T. Wilens, *Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2000. **9**(1): p. 77-97.
138. Giros, B., et al., *Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter*. Nature, 1996. **379**(6566): p. 606-12.
139. Gainetdinov, R.R., et al., *Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity*. Science, 1999. **283**(5400): p. 397-401.
140. Roman, T., L.A. Rohde, and M.H. Hutz, *Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder*. Am J Pharmacogenomics, 2004. **4**(2): p. 83-92.
141. Brookes, K.J., et al., *A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(1): p. 74-81.

142. Neuman, R.J., et al., *Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(12): p. 1320-8.
143. Laucht, M., et al., *Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(5): p. 585-90.
144. Park, L., et al., *Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD*. Mol Psychiatry, 2005. **10**(6): p. 572-80.
145. Roman, T., et al., *Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(1): p. 8-10.
146. Schmitz, M., et al., *Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(10): p. 1028-33.
147. Wang, B., et al., *Possible association of the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006. **141B**(2): p. 130-4.
148. Deupree, J.D., et al., *Possible involvement of alpha-2A adrenergic receptors in attention deficit hyperactivity disorder: radioligand binding and polymorphism studies*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006. **141B**(8): p. 877-84.

149. Anguelova, M., C. Benkelfat, and G. Turecki, *A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders*. Mol Psychiatry, 2003. **8**(6): p. 574-91.
150. Anguelova, M., C. Benkelfat, and G. Turecki, *A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior*. Mol Psychiatry, 2003. **8**(7): p. 646-53.
151. Curran, S., et al., *The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **134B**(1): p. 42-7.
152. Heiser, P., et al., *Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample*. J Neural Transm, 2007. **114**(4): p. 513-21.
153. Xu, X., et al., *Family-based association study of serotonin transporter gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in UK and Taiwanese samples*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **139B**(1): p. 11-3.
154. Banerjee, E., et al., *A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD)*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006. **141B**(4): p. 361-6.
155. Wigg, K.G., et al., *Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006. **141B**(6): p. 566-70.

156. Kahn, R.S., et al., *Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors*. J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 104-10.
157. Todd, R.D. and R.J. Neuman, *Gene-environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse-based model*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. **144B**(8): p. 971-5.
158. Rutter, M. and D. Quinton, *Psychiatric disorder - ecological factors and concepts of causation*. Ecological factors in human development, ed. M. McGurk. 1977, Amsterdam. 173-187.
159. Biederman, J., et al., *Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(6): p. 464-70.
160. Miech, R., et al., *Low socioeconomic status and mental disorders: a longitudinal study of selection and causation during young adulthood*. Am J Sociol, 1999. **104**: p. 1096-1131.
161. Cuffe, S.P., et al., *Family and psychosocial risk factors in a longitudinal epidemiological study of adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(2): p. 121-9.
162. Kellam, S.G., M.E. Ensminger, and R.J. Turner, *Family structure and the mental health of children. Concurrent and longitudinal community-wide studies*. Arch Gen Psychiatry, 1977. **34**(9): p. 1012-22.
163. Garrison, C.Z., et al., *Suicidal behaviors in young adolescents*. Am J Epidemiol, 1991. **133**(10): p. 1005-14.

164. O'Connor, T.G., et al., *Family settings and children's adjustment: differential adjustment within and across families*. Br J Psychiatry, 2001. **179**: p. 110-5.
165. Amato, P.R. and B. Keith, *Parental divorce and the well-being of children: a meta-analysis*. Psychol Bull, 1991. **110**(1): p. 26-46.
166. Swanson, J.M., et al., *Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder*. Lancet, 1998. **351**(9100): p. 429-33.
167. Biederman, J., T. Spencer, and T. Wilens, *Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2004. **7**(1): p. 77-97.
168. Swanson, J.M., et al., *Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(2): p. 168-79.
169. Olfson, M., et al., *National trends in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(6): p. 1071-7.
170. Jensen, P.S., et al., *Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(9): p. 1628-36.
171. Shaw, P., et al., *Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(8): p. 888-96.
172. Antshel, K.M. and R. Barkley, *Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2008. **17**(2): p. 421-37, x.

173. *National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder.* Pediatrics, 2004. **113**(4): p. 754-61.
174. Solanto, M.V., *Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration.* Behav Brain Res, 1998. **94**(1): p. 127-52.
175. Biederman, J. and S.V. Faraone, *Attention-deficit hyperactivity disorder.* Lancet, 2005. **366**(9481): p. 237-48.
176. Volkow, N.D., et al., *Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies.* J Atten Disord, 2002. **6 Suppl 1**: p. S31-43.
177. Arnsten, A.F., J.C. Steere, and R.D. Hunt, *The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder.* Arch Gen Psychiatry, 1996. **53**(5): p. 448-55.
178. Volkow, N.D., et al., *Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain.* J Neurosci, 2001. **21**(2): p. RC121.
179. Uryu, K., et al., *Inhibition by neuromuscular blocking drugs of norepinephrine transporter in cultured bovine adrenal medullary cells.* Anesth Analg, 2000. **91**(3): p. 546-51.
180. Krause, K.H., et al., *Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography.* Neurosci Lett, 2000. **285**(2): p. 107-10.

181. Dougherty, D.D., et al., *Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder*. *Lancet*, 1999. **354**(9196): p. 2132-3.
182. van Dyck, C.H., et al., *Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(2): p. 309-12.
183. Krause, J., et al., *Influence of striatal dopamine transporter availability on the response to methylphenidate in adult patients with ADHD*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005. **255**(6): p. 428-31.
184. Berridge, C.W. and T.A. Stalnaker, *Relationship between low-dose amphetamine-induced arousal and extracellular norepinephrine and dopamine levels within prefrontal cortex*. *Synapse*, 2002. **46**(3): p. 140-9.
185. Bymaster, F.P., et al., *Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder*. *Neuropsychopharmacology*, 2002. **27**(5): p. 699-711.
186. Andrews, G.D. and A. Lavin, *Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors*. *Neuropsychopharmacology*, 2006. **31**(3): p. 594-601.
187. Arnsten, A.F. and A.G. Dudley, *Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Behav Brain Funct*, 2005. **1**(1): p. 2.
188. Polanczyk, G., et al., *Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in*

- children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.*
Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(2): p. 218-24.
189. Jensen, P.S., et al., *What is the evidence for evidence-based treatments? A hard look at our soft underbelly.* Ment Health Serv Res, 2005. **7**(1): p. 53-74.
190. March, J.S., et al., *Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA).* J Abnorm Child Psychol, 2000. **28**(6): p. 527-41.
191. van der Oord, S., et al., *Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Predictors of treatment outcome.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2008. **17**(2): p. 73-81.
192. Ghuman, J.K., et al., *Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS).* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007. **17**(5): p. 563-80.
193. Waschbusch, D.A., et al., *Effects of methylphenidate and behavior modification on the social and academic behavior of children with disruptive behavior disorders: the moderating role of callous/unemotional traits.* J Clin Child Adolesc Psychol, 2007. **36**(4): p. 629-44.
194. Garcia, S.P., et al., *Response to methylphenidate in children and adolescents with ADHD: does comorbid anxiety disorders matters?* J Neural Transm, 2009. **116**(5): p. 631-6.
195. Aman, M.G., B. Buican, and L.E. Arnold, *Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three*

- aggregated studies*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2003. **13**(1): p. 29-40.
196. Knellwolf, A.L., et al., *Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(3): p. 311-7.
197. Thiruchelvam, D., A. Charach, and R.J. Schachar, *Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(8): p. 922-8.
198. Romano, E., S. Thornhill, and E. Lacourse, *An 8-Year Follow-up Study of Profiles and Predictors of Methylphenidate Use in a Nationwide Sample of Boys*. J Pediatr, 2009.
199. Froehlich, T.E., et al., *Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(9): p. 857-64.
200. Miller, A.R., D. Kohen, and C. Johnston, *Child characteristics and receipt of stimulant medications: a population-based study*. Ambul Pediatr, 2008. **8**(3): p. 175-81.
201. Rabbani, A. and G.C. Alexander, *Impact of Family Structure on Stimulant Use among Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Health Serv Res, 2009.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Avaliar fatores preditores de resposta ao tratamento medicamentoso com metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH.

4.2 Objetivos Secundários

Avaliar a associação entre fatores demográficos e clínicos e a resposta ao metilfenidato em curto prazo (1 a 6 meses) em crianças e adolescentes com TDAH.

Avaliar a associação entre fatores ambientais adversos e a resposta ao metilfenidato em curto prazo (1 a 6 meses) em crianças e adolescentes com TDAH.

Avaliar a associação entre padrões de funcionamento familiar e a resposta ao metilfenidato em curto prazo (1 a 6 meses) em crianças e adolescentes com TDAH.

Avaliar a influência de psicopatologia parental de crianças e adolescentes com TDAH na a resposta em curto prazo (1 a 6 meses) a metilfenidato.

5 JUSTIFICATIVA

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade é a entidade nosológica mais freqüente em crianças e adolescentes atendidos em serviços de saúde mental, com um importante prejuízo em diferentes esferas da vida. Está associado à alta comorbidade e acima de dois terços dos pacientes seguem sintomáticos na vida adulta. Além disso, ausência de tratamento adequado parece determinar um curso negativo do transtorno ao longo do tempo.

O tratamento medicamentoso com metilfenidato tem se mostrado eficaz tanto na redução de sintomas quanto nos prejuízos secundários ao TDAH. Entretanto, nem todos os pacientes beneficiam-se da mesma forma de tratamento. Assim, é importante que se compreenda melhor quais os fatores preditores de resposta ao tratamento.

Existem evidências do impacto negativo de fatores adversos sociais no tratamento do TDAH. Psicopatologia parental está associada à pior resposta, assim como padrões de funcionamento familiar estão associados à gravidade do transtorno.

No nosso meio, não existem estudos que avaliem a influência de características sócio-econômicas, doença mental nos pais e funcionamento familiar na resposta ao tratamento do TDAH com metilfenidato em crianças e adolescentes.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto está inserido em um projeto maior de título “Um estudo prospectivo de avaliação da efetividade do tratamento a curto e a longo prazo de crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)”, já aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob protocolo número 06-208.

7 ARTIGO EM INGLÊS

Do phenotypic characteristics, parental psychopathology, family functioning, and environmental stressors have a role on the response to methylphenidate in children with ADHD? A naturalistic study from a developing country

Rodrigo Chazan¹, Carolina Borowski¹, Thiago Piana¹, Henrique Ludwig¹, Luis Augusto Rohde^{1,3}, Guilherme Polanczyk^{1,2,3}

¹ADHD Outpatient Clinic, Child and Adolescent Psychiatric Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

²Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, Brazil.

³National Institute for Developmental Psychiatry (INCT-CNPq), Brazil

This work was supported by research grants from: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) (Edital MCT/CNPq 02/2006 - Universal - 478202/2006-7) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence: Prof Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. Telephone/fax: 55 51 3321 3946. Email: lrohde@terra.com.br

Conflict of Interest: Prof Rohde has served as a speaker and/or consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis in the last three years. Currently, his only industry related activity is taking part in the advisory board/speakers' bureau for Eli Lilly, Novartis and Shire (less than U\$ 10,000 per year and reflecting less than 5% of his gross income per year). The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. Prof Polanczyk has served as a speaker for Novartis. Drs Chazan, Borowski, Pianca, and Ludwig report no conflict of interest.

ABSTRACT

Introduction

Little is known about the effect of clinical characteristics, parental psychopathology, family functioning, and environmental stressors on the response to methylphenidate in children with ADHD followed-up in a naturalistic setting. Data from cultures outside the US are extremely scarce.

Methods

This is a longitudinal study using a non-random assignment, quasi-experimental design. One hundred and twenty-five children with ADHD were treated with methylphenidate according to standard clinical procedures and followed during 6 months. ADHD symptoms severity was assessed by the Swanson, Nolan and Pelham (SNAP-IV) rating scale.

Results

In the final multivariate model, ADHD combined subtype ($p < 0.001$) and comorbidity with ODD ($p = 0.03$) were both predictors of a worse clinical response. In addition, the level of maternal ADHD symptomatology was also associated with a worse prognosis ($p < 0.001$). In the context of several adverse psychosocial factors assessed, only undesirable pregnancy was associated with poorer response to methylphenidate in the final comprehensive model ($p = 0.02$).

Conclusion

We provide evidence for the involvement of clinical characteristics, maternal psychopathology and environmental stressors on response to methylphenidate.

Clinicians may consider adjuvant strategies when negative predictors are present to increase chances of success with methylphenidate treatment.

INTRODUCTION

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common behavioral disorders of childhood and is associated with significant functional impairment and adverse outcomes throughout development [1, 2]. A number of treatment strategies, including psychosocial and pharmacological interventions, are available and have its efficacy demonstrated in terms of reduction of symptoms and improvement of functional adaptation [3-5]. Stimulants are the first line option when pharmacological interventions are considered, and among stimulants, methylphenidate is the most used agent because of its high efficacy and relative safety [5]. Despite the effectiveness of methylphenidate, a significant proportion of children on treatment present negative outcomes during the course of treatment, which may be related to a partial response to the medication [6]. In this sense, the identification of clinical predictors of limited response to methylphenidate may have important implications for treatment success.

Children with ADHD and their families are at risk of several clinical conditions that are associated with poorer outcomes over time. Children with ADHD frequently present comorbid disorders, such as conduct disorder (CD) and oppositional defiant disorder (ODD), mood and anxiety disorders, among others, and also lower IQ than children without ADHD [5]. Parents of children with ADHD present more frequently a number of mental disorders, including ADHD, anti-social behaviors, and other disorders [7]. Also, large family size [8], intra-familial conflict [9, 10], and psychosocial adversity, such as those described by Rutter, have been associated with worse outcomes in ADHD [11-13]. Although consistently associated with ADHD, only some of these

characteristics have been investigated as clinical predictors of methylphenidate response, with contrasting results.

Predictors of methylphenidate response were investigated in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA) [14], a randomized controlled trial comparing the effect of medication alone, medication combined with intensive behavioral therapy, behavioral therapy alone and community care for the treatment of ADHD on a variety of outcome measures. In the MTA study, white ethnicity, the presence of comorbidity with both anxiety disorder and ODD/CD, and low socio-economic status predicted a better response to the combined intervention. The more severe were the initial ADHD symptoms, the worse was the response to both medication alone and combined treatments. Also, children of parents with at least mild depressive symptoms showed a worse response to medication and combined treatments. When the child had an IQ of less than 100, severe ADHD symptoms and a parent with mild depressive symptoms, the chance of response was less than 10%.

Other studies evaluated comorbid conditions as predictors of treatment response. Waschbusch et al. [15] evaluated the effect of callous/unemotional traits in children with ADHD and comorbid conduct problems. The presence of psychopathic traits predicted a worse response to behavioral therapy in regard to conduct problems, noncompliance and rule violations, differences that disappeared when medication was added to the treatment program. The PATS study [16] documented that presence of no or one comorbid disorder (primarily oppositional defiant disorder) predicted a large treatment response at the same level as has been found in school-aged children, and two comorbid disorders predicted moderate treatment response; whereas the presence of three or more

comorbid disorders predicted no treatment response to MPH. Also, children with more comorbid conditions presented increased levels of family adversity. In a sample of Dutch children [17], children with a higher IQ and comorbid anxiety showed a better response to both MPH and combined treatment. Severity of symptoms and parental depression did not have any moderating effect. In a Brazilian sample [18], comorbid anxiety disorders did not affect treatment response. In regard to parental psychopathology, a study demonstrated that first-degree relatives of good responders to methylphenidate were at significantly higher risk of ADHD than the relatives of poor responders [19]. In a secondary analysis of 3 studies, Aman et al. [20] found a possible moderating effect of low IQ, suggesting that lower functional level was associated with worse MPH response.

The investigated characteristics (comorbid conditions, parental psychopathology) represent different domains and each one can influence treatment response through different mechanisms, and also be related to each other in complex ways. Importantly, both characteristics are associated with family functioning and environmental stressors, which might mediate their effect on treatment response. For example, parental psychopathology is associated with worse family functioning that can affect medication adherence and lead to a poor response to treatment. On the other hand, the presence of parental psychopathology can also be associated to specific biological characteristics that lead to limited response, or to environmental stimulus that limit the improvement of symptoms, independently of adherence. Therefore, it is relevant to assess characteristics from different domains of life, and test the relationship between them in a naturalistic sample, which is not artificially controlled.

Although of clinical relevance, the role of clinical characteristics, parental psychopathology, family functioning, and psychosocial adversities as predictors of treatment response have not been comprehensively and conjointly evaluated in a naturalistic setting until now. The paucity of evidence about predictors of the most studied treatment for ADHD points an important gap in scientific knowledge. Therefore, the aim of our study was to evaluate the impact of demographic, clinical, familial (parental psychopathology and family functioning), and social factors on the response to methylphenidate in a naturalistic sample of children and adolescents with ADHD.

METHODS

Study design

This is a longitudinal study using a quasi-experimental design.

Sample

The sample consisted of all children and adolescents consecutively evaluated at the ADHD Outpatient Program, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, from March 2006 to July 2008.

Inclusion criteria were: 1) age between 5 and 17 years; 2) ADHD diagnosis according to DSM-IV [21] criteria; 3) primary indication of treatment with methylphenidate. Exclusion criterion were: 1) refusal or contra-indication for methylphenidate use; 2) estimated IQ < 70 [22]. After initial diagnostic procedures (baseline or T0), patients were followed-up monthly for 3 months (T1-3) and approximately 6 months (T4) after enrollment, when they were subsequently referred to their primary care physician. This investigation was approved by the Ethical Committee of our University Hospital. Written informed

consent was obtained from parents and verbal assent was requested from children and adolescents to participate.

Diagnostic procedures

The diagnostic procedures in our Program were extensively described elsewhere [23, 24]. In short, diagnosis of ADHD and comorbidities were achieved through a three stage process: 1) clinical evaluation by a trained child and adolescent psychiatrist; 2) semi-structured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Epidemiologic version [K-SADS-E]) [25] carried out by trained research assistants; and 3) diagnostic discussion in a clinical committee chaired by a Professor of Child and Adolescent Psychiatry (L.A.R). When a diagnostic disagreement occurred in the three-stage process, priority was given to diagnoses derived from clinical interviews. IQ was estimated by trained psychologists based on the vocabulary and block design of the Wechsler Intelligence Scale – third edition (WISC-III) [23, 24], and learning disorders were evaluated by learning therapists.

Pharmacological treatment

Patients were treated by certified child and adolescent psychiatrists (R.C. and G.P.) according to the Program's protocol. The minimal prescribed dose of methylphenidate was 0.3 mg/kg/day and doses were augmented during follow-up until no further clinical improvement was detected or there were limiting side effects [23]. Methylphenidate was administered preferentially twice daily, but adjustments were made according to the patients' and families' needs. Additional pharmacological interventions for comorbid disorders were implemented during follow-up according to clinical judgment.

Assessment of treatment response and adherence

Treatment response was defined based on ADHD symptoms severity. ADHD symptoms severity was assessed by the Swanson, Nolan and Pelham (SNAP-IV) rating scale [26]. The SNAP-IV items are rated on a scale from 0 to 3. This measure has been frequently used in ADHD investigations, including those designed to assess clinical interventions [26]. The internal consistency of the SNAP-IV varies from good to excellent [27]. In a previous study, we obtained a Cronbach's alpha coefficient of 0.74 for the complete scale (26 items) in a different sample [28]. Assessments were carried out at baseline (T0) and during treatment (T1-4). Treatment adherence was evaluated at clinical assessments. We considered a patient as adherent if he or she took the prescribed medication at least 50% of the time.

Predictors of treatment response

We investigated three domains that, based on the literature, were hypothesized to predict treatment response: demographic and clinical characteristics [15, 16, 19, 29], familial characteristics (parental psychopathology [19, 30-32], and family functioning [8, 10, 33]) and psychosocial adversity factors [8-10, 12, 30, 32, 34-40]. The factors assessed in each domain and their definitions are described below.

Demographic characteristics: Age, gender and ethnicity.

Clinical characteristics: Clinical diagnosis according to DSM-IV criteria, supported by data generated from K-SADS-E. Estimated IQ based on the vocabulary and block design of the WISC-III. Global functioning assessed by the Child Global Assessment Scale (CGAS) [41] and the Clinical Global Impression Scale – Severity scale [42]. The CGAS is a scale from 0 to 100 that assesses the psychological, social and occupational functioning in a

hypothetical continuum health-disease. The CGI-Severity scale (CGI-S) provides a rating for baseline symptoms severity ranging from 1 (not at all ill) to 7 (extremely ill).

Parental psychopathology. Parents were assessed in a private individual interview conducted by trained residents in Psychiatry. Axis I diagnosis (mood disorders, anxiety disorders, substances use and dependence, psychotic disorders) were assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinician Version (SCID-IV). SCID-IV is semi-structured interview that generates diagnosis according to DSM-IV criteria [43], and has been validated to Portuguese [44]. Adult ADHD was evaluated according to DSM-IV criteria adapted to adulthood [45]. Additionally, parents completed the Adult Self-Report Rating Scale (ASRS), a 18-item self-reported scale created by the World Health Organization [46] and validated to Portuguese [47]. Parents also reported antisocial behavior through a self-reported 24-item scale (symptoms count ranges from 0 to 2) based on DSM-IV criteria for Antisocial Personality Disorder [48]. The areas covered were illegal behavior, deceitfulness, impulsivity, aggressiveness, recklessness and irresponsibility. A symptom was considered to be present if it was reported as being “very true or often true.” Parents were considered to have some evidence of an antisocial history if they had one or more lifetime antisocial personality disorder symptoms. When fathers could not be assessed in person, mothers reported their partner’s antisocial behaviors based on evidence showing the validity of these reports [48].

Family functioning. Assessed by four dimensions of the Family Environment Scale (FES) [49]: conflict, cohesion, control and organization. One

or both parents completed the instrument at baseline. The internal consistency of the instrument has been evaluated and Cronbach's alpha coefficients from 0.61 to 0.78 were obtained in the 10 subscales [49]. FES has been recently validated to Portuguese [50].

Socioeconomic adversity. Included 6 factors that are part of the Rutter's indicators of adversity and that have been shown to influence the development and persistence of mental disorders in children and adolescents [11, 13]: low parental education (less than 8 years of formal education for fathers and ≤ 8 years for mothers), home overcrowding (more than 1 person per room), mother's age at birth less than 18 years, single parent family, undesirable pregnancy, and low socioeconomic level [8, 9, 11-13, 34].

Data analyses

Patients were compared on demographic and clinical characteristics using χ^2 test or Fisher's Exact Test (categorical variables), and Student t test (continuous variables with normal distribution).

Analyses of treatment response were performed using a Mixed-Effects Model (MEM) approach, which provides a flexible framework for the analysis of repeated measures while accounting for missing data (ie, lost of follow-up) [51-53]. For each analysis, the best covariance structure fitting the data was selected based on the one with the lowest Akaike's information criterion (AIC) value [54].

Initially, the association of individual characteristics and response to treatment were assessed in univariate analysis. Those characteristics significant at a p value < 0.2 were included in a multivariate model, except age and gender, that were included independently of results at univariate models. A

multivariate model were created for each one of the domains in separate and analyzed with backward procedure. The first model included demographic (age, sex, ethnicity) and clinical (ADHD subtype, comorbid conditions, baseline CGAS score) characteristics. The second model included number of parental psychiatric disorders (mood disorders, anxiety disorders, substances use and dependence, psychotic disorders), parental ADHD, parental anti-social behavior, and each one of the four FES subscales. The third model included psychosocial adversity factors: low parental education, overcrowding, undesirable pregnancy, antisocial behavior and parental psychopathology. A subsequent multivariate model was creating including all significant variables (at p value < 0.05) at the domain-level multivariate analyses. Treatment adherence and mean dose of methylphenidate used during the 6-months follow-up were included in all multivariate models. All analyses were conducted using SPSS version 16.0. A significance level of 5% was accepted in all analyses (except for inclusion in the multivariate models, see above). Tests were two-tailed.

RESULTS

One hundred and eighty-nine patients were evaluated and fifty-nine did not meet inclusion criteria: 9 did not present ADHD, 16 did not accept the treatment recommendation, 12 did not had a primary indication for methylphenidate use (5 were in remission and 7 had a current unstable mood disorder that should be the primary focus of treatment), 5 had a cardiac condition that precluded the use of methylphenidate, and 17 had an IQ < 70 (**Figure 1**). One hundred and thirty patients were included in the study and five patients did not return for any of the four follow-up assessments. Thus, 125 patients were included in the

analyses of predictors of treatment response. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study are presented in **Table 1**. Patients included and not included in the analyses of predictors of treatment response did not differ in terms of demographic and clinical characteristics (data available upon request).

As expected, patients presented a significant reduction of SNAP-IV inattentive/hyperactive-impulsive scores with methylphenidate treatment ($F=177,98$; $p<.001$), from 1.84 (DP=.51) at baseline to 1.24 (DP=.56), 1.10 (DP=.59), .97 (DP=.51), and 1.11 (DP=.55) at T1-4, respectively. We documented 76.4% of adherence during the whole trial, and the mean dose of methylphenidate used during the follow-up was 0.48 mg/kg/day (SD=0.22). The Cohen's d effect size for methylphenidate treatment during 6 months was 1.24.

Predictors of treatment response

Demographic and clinical characteristics

In the univariate analysis, younger age ($p=.01$), the presence of ADHD combined subtype ($p<.001$), CD ($p=.03$) and ODD ($p<.001$) were associated with a worse response to treatment. Other comorbid disorders did not significantly influence treatment response. Also, IQ and global functioning parameters (CGAS and CGI-S) were not associated with response to treatment. The unstructured covariance structure was the one with the lowest AIC value. Univariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 2nd column. Demographic and clinical characteristics associated with response to treatment in the univariate analysis (at a p value < 0.2) and based on clinical reasoning (gender and age) were included in the multivariate model. ADHD combined subtype, ODD diagnosis and lower baseline CGAS scores were significant

predictors of a reduced response to treatment. Multivariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 3rd column.

Family Functioning and Parental Psychopathology

In the univariate analysis, higher scores on the organization ($p < .001$) and cohesion ($p = .01$) dimensions of FES were associated with better response to treatment. On the other hand, more conflicted families had a worse response ($p < .001$). The dimension of control was not statistically associated with treatment response. The unstructured covariance structure was the one with the lowest AIC value. Univariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 2nd column.

In terms of maternal psychopathology, antisocial symptoms ($p = .002$) number of Axis I diagnosis ($p = .03$) were associated with a worse response to methylphenidate. The presence of a categorical diagnosis of ADHD was not associated with treatment response, but maternal ADHD symptoms predicted a worse response to treatment ($p < .001$). Paternal psychopathology did not predict treatment response. The unstructured covariance structure was the one with the lowest AIC value. Univariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 2nd column.

The second multivariate model included family functioning (dimensions of the FES) and parental psychopathology variables. FES conflict dimension and maternal ADHD symptoms were significant predictors of poor response. Multivariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 3rd column.

Psychosocial adversity

Low parental education, house overcrowding, adolescence pregnancy, single parent family and low socioeconomic status were not associated with

response to treatment. Undesirable pregnancy ($p=.002$) predicted a worse response to treatment. Grouping the adversity factors into a single index, as proposed by Rutter, revealed that the presence of at least 3 factors (≥ 90 percentile) significantly predicted a worse response to treatment ($p=.009$). The unstructured covariance structure was the one with the lowest AIC value. Univariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 2nd column.

The third multivariate model included the psychosocial adversity variables. Undesirable pregnancy and younger age were associated with a worse response. Multivariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 3rd column.

Aggregating Multivariable models analysis

A final multivariate mixed-effect model was created including significant predictors of response in each individual multivariate model. Results indicated that ADHD combined subtype, ODD diagnosis, maternal ADHD symptoms and undesirable pregnancy were significant predictors of a reduced response to methylphenidate during 6 months of treatment. Final multivariate mixed-effect model analyses are presented in **Table 2**, 4th column.

DISCUSSION

The present study investigated the effect of clinical and psychosocial predictors of response to methylphenidate during a 6-months follow-up of children and adolescents with ADHD. Specifically, we evaluated the impact of three sets of factors: demographic and clinical characteristics of children, family functioning and parental psychopathology, and social adversity factors. Our results suggest that diagnosis of ADHD combined subtype and comorbid ODD,

maternal ADHD symptoms and undesirable pregnancy predicted a poorer response to treatment with methylphenidate.

There are limited data on the role of predictors of response to methylphenidate. Most of the data come from one sample [14] and the few other studies that evaluated predictors of treatment response were all conducted in the USA [15], with only one exception [17]. Because the impact of psychosocial adversities on treatment response may be dependent on the context where the child is inserted, it is relevant to evaluate their role in different cultural settings. It is also relevant to assess samples in clinical settings not biased by the artificial environment created by randomized controlled trials. Moreover, it is of importance to investigate a variety of factors from different dimensions (e.g., comorbidities, parental psychopathology, etc) conjointly. In this sense, this is the first study to evaluate the impact of clinical and psychosocial adversities on methylphenidate treatment response in a sample of children carefully followed naturalistically from a Latin-American culture.

Our results indicate different sources of influence on treatment response. In terms of clinical characteristics, we found that the presence of combined subtype was associated with a worse MPH response. Since there is only a modest correlation between symptoms and impairment in childhood ADHD [55], we controlled for CGAS baseline scores, which describes the clinical global impairment independently of the symptomatology presented. Therefore, the differences found between ADHD subtypes might reflect actual differences in ADHD subtype populations that are still not adequately addressed [56]. Regarding comorbidity, we documented that ODD was a predictor of worse outcome. In a meta-regression analysis of pharmacogenetic studies, Polanczyk

et. al [57] also detected an association between the presence of ODD and a reduced response to methylphenidate. Also, in a study of 1,122 children with ADHD, Goez *et. al* [58] found a subgroup with comorbid ODD that had a worse response to MPH. In the National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD [14] comorbidity with ODD/CD did not have a moderating effect on treatment response. Finally, Ghuman *et. al* [16], studying preschoolers with ADHD, found that the presence of no or one co-morbid disorder (primarily oppositional defiant disorder) predicted a large treatment response at the same level as has been found in school-aged children, and two co-morbid disorders predicted moderate treatment response; whereas the presence of three or more co-morbid disorders predicted no treatment response to MPH.

Family characteristics also influenced MPH response. Specific patterns of family functioning and parental psychopathology are associated to treatment response. In univariate analyses, children who came from families with higher cohesion and organization levels had a better response to treatment. Previous studies have documented the impact of family conflict in ADHD etiology [8, 9], and we showed that this dimension was associated with a limited response. However, when included in the final multivariate model, none of those variables remained significant. In terms of parental psychopathology, although parental depression was found to moderate both medication and combined treatment in the MTA study [14], in line with a Dutch study [17], we couldn't replicate this finding. However, we did find that severity of maternal ADHD symptoms predicted a poorer methylphenidate response. This goes in line with a study [59] that assessed the impact of maternal ADHD symptoms on the effectiveness

of a parent training program for preschoolers with ADHD. Sonuga-Barke *et al.* documented that higher levels of maternal ADHD symptoms limited the improvements shown after the treatment. This finding has a major clinical significance, since it highlights the importance to include maternal ADHD symptoms evaluation when treating children and adolescents. Interestingly, we could not find any significant association between paternal mental disorder and poor treatment response.

The only psychosocial adversity variable that remained statistically significant in the final multivariate model was undesirable pregnancy. Previous research has associated psychosocial adversity to both etiology [8-10] and impairment of childhood mental disorders [11-13]. Skovgaard *et. al* [60] found that undesirable pregnancy predicted disturbances of relationship on the child at age of 1 ½ years. However, to our knowledge, this is the first study to document a negative impact of undesirable pregnancy on MPH response. Undesirable pregnancy might be a marker of adverse family relationship, not identified by FES. Also, it might be associated with maternal ADHD symptoms, since almost 40% of adults with ADHD have unplanned pregnancies, compared to 4% in controls [61, 62].

Our results must be interpreted in light of methodological limitations. First, this is an open study, where researchers were not blinded to the study factors. Second, we lack of a control group, which would identify predictors that are specific to methylphenidate. Also, we did not have a placebo group in this trial, which means we could not control for any effect of time (eg, regression to the mean). Third, it is crucial to keep in mind that negative effect on response to

methylphenidate may occur by environmental or genetic pathways, and we are not able to disentangle both effects.

On the other hand, our study has several strengths. First, this was the first study in our population to assess clinical and psychosocial predictors of methylphenidate treatment response. In fact, it is one of the first studies outside USA assessing different aspects of adversity in relation to treatment response. Second, we followed-up individuals during 6 months of treatment with only 3.8% of losses. Third, all assessments (e.g., children's and parental diagnosis, treatment recommendations) were carried out by trained professionals, following state of the art assessment procedures. Fourth, analyses were conducted controlling for the effect of adherence and dose of methylphenidate in use. Fifth, the sample was followed-up naturalistically, reflecting the clinical practice in our region. Therefore, our results have important clinical implications.

Our results suggest that ADHD combined subtype, maternal ADHD symptoms and social adversities are independent negative predictors of methylphenidate response in children and adolescents with ADHD. Clinicians should have a global perspective on children's environment and be aware of the presence of negative predictors of treatment response. Also, we bring more evidence of the role of parental evaluation, especially maternal ADHD symptoms, in order to improve the odds of a better outcome. Future research should aim to examine how genetic factors are interacting with those environmental factors to understand alternative clinical strategies to help these children and their families.

Figure 1. Study flowchart.

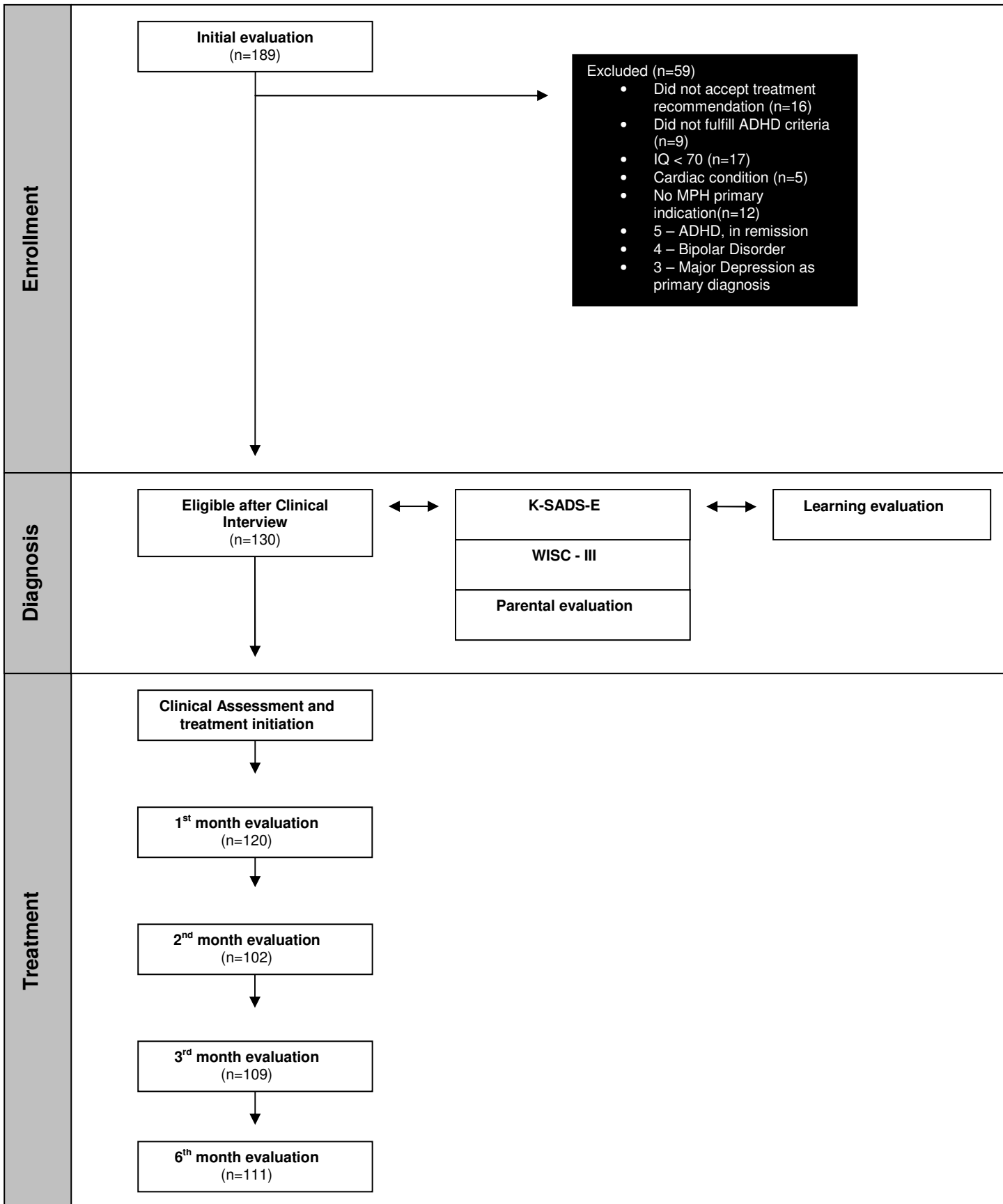


Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample (n=130).

Age - years, mean (SD)	9.8 (2.8)
Male gender, No. (%)	96 (73.8)
White ethnicity, No. (%)	101 (77.7)
Socioeconomic status, No. (%)	
A + B	71 (55)
C + D	58 (45)
IQ, mean (SD)*	92.34 (12.61)
ADHD subtype, No. (%)	
Combined	82 (63.1)
Inattentive	30 (23.1)
Hyperactive	10 (7.7)
Subthreshold **	8 (6.4)
Comorbid disorders, No. (%)	
ODD	61 (46.9)
CD	17 (13.1)
Any mood disorder	17 (13.1)
Any anxiety disorder	53 (40.8)
CGAS baseline, mean (SD)	57.9 (6.4)
CGI - Severity, mean (SD)	4.2 (0.7)
Baseline SNAP-IV inattentive-hyperactive symptoms, mean (SD)*	1.83 (0.51)
Psychosocial adversity index, No. (%)*	
Parental low education	25 (20.5)
Overcrowding	10 (8.0)
Mother with < 18y at child birth	10 (8.2)
Single parent family	49 (38.6)
Non-desired pregnancy	11 (13.4)
Maternal psychopathology, No. (%)*	
Number of Axis I diagnosis, mean(SD)	1 (1.27)
ADHD, No. (%)	18 (16.8)
Baseline ASRS total score, mean (SD)	3.37 (4.01)

Baseline anti-social scale total score, mean (SD)	4.51 (3.89)
Paternal psychopathology	
Number of Axis I diagnosis, mean(SD)	0.71 (1.09)
ADHD, No. (%)	11 (14.1)
Baseline ASRS total score, mean (SD)	3.02 (3.94)
Baseline anti-social scale total score, mean (SD)	7.12 (6.46)
Methylphenidate dose prescribed at baseline after assessment (mg/kg/day), mean (SD)	0.44 (0.13)
Methylphenidate dose prescribed at 1 st month (mg/kg/day), Mean (SD)	0.54 (0.22)

*Total number of cases evaluated is less than 130.

** When the impairment was detected after the age of 7-years.

Table 2. The effect of demographic and clinical characteristics, familial characteristics and psychosocial adversities on response to methylphenidate across 6 months of follow-up. Univariate and multivariate mixed-effect models.

Predictors	Univariate Mixed-Effect Analyses		Multivariate Mixed-Effect Models – by dimension ¹		Multivariate Mixed-Effect Model – final model ²	
	Estimate (95% CI)	P value	Estimate (95% CI)	P value	Estimate (95% CI)	P value
Demographic and clinical characteristics						
Ethnicity	0.05 (-0.12 to 0.23)	0.55	-	-	-	-
Age	-0.03 (-0.05 to - 0.006)	0.01	-0.01 (-0.03 to 0.01)	0.28	-0.01 (-0.04 to 0.01)	0.29
Gender	0.06 (-0.09 to 0.23)	0.41	-0.0003 (-0.16 to 0.16)	0.99	-0.04 (-0.26 to 0.18)	0.71
ADHD combined subtype	-0.38 (-0.51 to -0.24)	<0.001	-0.37 (-0.50 to -0.24)	<0.001	-0.27 (-0.45 to -0.09)	<0.001
Conduct disorder	-0.23 (-0.45 to -0.21)	0.03	0.05 (-0.18 to 0.29)	0.64	-	-
ODD	-0.27 (-0.41 to -0.13)	<0.001	-0.23 (-0.36 to -0.10)	<0.001	-0.17 (-0.34 to -0.01)	0.03
Mood disorder	-0.09 (-0.31 to 0.12)	0.39	-	-	-	-

Anxiety disorder	-0.05 (-0.23 to 0.12)	0.52	-	-	-	-
Learning disorder	-0.12 (-0.32 to 0.07)	0.26	-	-	-	-
IQ	0.002 (-0.003 to 0.007)	0.48	-	-	-	-
CGAS	-0.01 (-0.02 to 0.0005)	0.06	-0.01 (-0.02 to -0.0003)	0.04	-0.01 (-0.02 to 0.0008)	0.06
CGI-S	0.04 (-0.06 to 0.15)	0.39	-	-	-	-

Familial characteristics

Family functioning

Cohesion	-0.09 (-0.16 to -0.01)	0.01	0.005 (-0.05 to 0.03)	0.83	-	-
Control	-0.05 (-0.12 to 0.02)	0.18	-0.008 (-0.05 to 0.03)	0.71	-	-
Conflict	0.14 (0.07 to 0.21)	<0.001	0.06 (0.02 to 0.09)	<0.001	-0.02 (-0.08 to 0.03)	0.42
Organization	-0.10 (-0.18 to -0.03)	<0.001	0.007 (-0.02 to 0.04)	0.66	-	-

Maternal psychopathology

Antisocial symptoms	0.03 (0.01 to 0.05)	0.002	0.01 (-0.006 to 0.03)	0.16	-	-
---------------------	---------------------	-------	-----------------------	------	---	---

ADHD diagnosis	-0.13 (-0.34 to 0.07)	0.20	-	-	-	-
ADHD symptoms	0.03 (0.01 to 0.05)	<0.001	0.02 (0.005 to 0.43)	0.01	0.02 (0.006 to 0.04)	<0.001
N of Axis I diagnosis	0.06 (0.003 to 0.12)	0.03	-0.004 (-0.08 to 0.07)	0.90	-	-
<u>Paternal psychopathology</u>						
Antisocial symptoms	0.01 (-0.001 to 0.02)	0.10			-	-
ADHD diagnosis	-0.07 (-0.30 to 0.15)	0.53	-	-	-	-
ADHD symptoms	0.009 (-0.01 to 0.02)	0.36	-	-	-	-
N of Axis I diagnosis	0.009 (-0.06 to 0.08)	0.80	-	-	-	-
<hr/> Psychosocial adversity						
Low parental education	-0.13 (-0.32 to 0.05)	0.16	-0.14 (-0.39 to 0.10)	0.25	-	-
Overcrowding	-0.20 (-0.47 to 0.07)	0.15	-0.07 (-0.48 to 0.33)	0.71	-	-
Adolescence pregnancy	-0.12 (-0.40 to 0.15)	0.36	-	-	-	-
Single parent family	0.06 (-0.09 to 0.21)	0.41	-	-	-	-

Undesirable pregnancy	-0.43 (-0.69 to -0.16)	0.002	-0.36 (-0.62 to -0.11)	<0.001	-0.30 (-0.56 to -0.04)	0.02
Low SES	0.14 (0.001 to 0.29)	0.04	0.16 (-0.007 to 0.33)	0.06		
Index \geq p 90	-0.24 (-0.42 to -0.06)	0.009	-	-	-	-

¹ Multivariate Mixed-Effect Models for each dimension individually: Demographic and clinical characteristics, Family functioning, Parental psychopathology, and Psychosocial adversity.

² Multivariate Mixed-Effect Model including only variables significant at p value < 0.05 at multivariate mixed effect model for each dimension individually.

All multivariate analyses were controlled for adherence and dose of methylphenidate.

REFERENCES

1. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-8.
2. Biederman, J. and S.V. Faraone, *Attention-deficit hyperactivity disorder*. Lancet, 2005. **366**(9481): p. 237-48.
3. Antshel, K.M. and R. Barkley, *Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2008. **17**(2): p. 421-37, x.
4. Biederman, J., T. Spencer, and T. Wilens, *Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2004. **7**(1): p. 77-97.
5. Pliszka, S., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(7): p. 894-921.
6. Barbaresi, W.J., et al., *Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study*. J Dev Behav Pediatr, 2006. **27**(1): p. 1-10.
7. Biederman, J., *Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1215-20.
8. Biederman, J., S.V. Faraone, and M.C. Monuteaux, *Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(9): p. 1556-62.

9. Biederman, J., et al., *Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(6): p. 464-70.
10. Rydell, A.M., *Family factors and children's disruptive behaviour: an investigation of links between demographic characteristics, negative life events and symptoms of ODD and ADHD*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2009.
11. Rutter, M., et al., *Attainment and adjustment in two geographical areas. I--The prevalence of psychiatric disorder*. Br J Psychiatry, 1975. **126**: p. 493-509.
12. Rutter, M., et al., *Research report: Isle of Wight Studies, 1964-1974*. Psychol Med, 1976. **6**(2): p. 313-32.
13. Rutter, M., et al., *Attainment and adjustment in two geographical areas: III--Some factors accounting for area differences*. Br J Psychiatry, 1975. **126**: p. 520-33.
14. Hinshaw, S.P., *Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: understanding for whom and how interventions work*. J Pediatr Psychol, 2007. **32**(6): p. 664-75.
15. Waschbusch, D.A., et al., *Effects of methylphenidate and behavior modification on the social and academic behavior of children with disruptive behavior disorders: the moderating role of callous/unemotional traits*. J Clin Child Adolesc Psychol, 2007. **36**(4): p. 629-44.
16. Ghuman, J.K., et al., *Comorbidity moderates response to methylphenidate in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity*

- Disorder Treatment Study (PATS)*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007. **17**(5): p. 563-80.
17. van der Oord, S., et al., *Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Predictors of treatment outcome*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2008. **17**(2): p. 73-81.
 18. Garcia, S.P., et al., *Response to methylphenidate in children and adolescents with ADHD: does comorbid anxiety disorders matters?* *J Neural Transm*, 2009. **116**(5): p. 631-6.
 19. Grizenko, N., et al., *Relationship between response to methylphenidate treatment in children with ADHD and psychopathology in their families*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006. **45**(1): p. 47-53.
 20. Aman, M.G., B. Buican, and L.E. Arnold, *Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003. **13**(1): p. 29-40.
 21. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, fourth edition (DSM-IV)*. 1994.
 22. Wechsler, D., *WISC-III Manual*. 1991, New York: The Psychological Corporation.
 23. Rohde, L.A., *ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002. **41**(9): p. 1131-3.
 24. Rohde, L.A., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder?* *Biol Psychiatry*, 2005. **57**(11): p. 1436-41.

25. Polanczyk, G.V., et al., *Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E)*. Rev Bras Psiquiatr, 2003. **25**(2): p. 87-90.
26. Swanson, J.M., et al., *Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(2): p. 168-79.
27. Stevens, J., A.L. Quittner, and H. Abikoff, *Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors*. J Clin Child Psychol, 1998. **27**(4): p. 406-14.
28. Correia Filho, A.G., et al., *Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(8): p. 748-55.
29. *Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(12): p. 1088-96.
30. Vostanis, P., et al., *Relationship between parental psychopathology, parenting strategies and child mental health--findings from the GB national study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2006. **41**(7): p. 509-14.
31. Jensen, P.S., et al., *Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers*. J Dev Behav Pediatr, 2001. **22**(1): p. 60-73.

32. Goldstein, L.H., et al., *Examining subtypes of behavior problems among 3-year-old children, Part II: investigating differences in parent psychopathology, couple conflict, and other family stressors*. J Abnorm Child Psychol, 2007. **35**(1): p. 111-23.
33. Pressman, L.J., et al., *Relationship of family environment and parental psychiatric diagnosis to impairment in ADHD*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(3): p. 346-54.
34. Counts, C.A., et al., *Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(7): p. 690-8.
35. Shanahan, L., et al., *Specificity of putative psychosocial risk factors for psychiatric disorders in children and adolescents*. J Child Psychol Psychiatry, 2008. **49**(1): p. 34-42.
36. Dumont, M. and M. Provost, *Resilience in adolescents: protective role of social support, coping strategies, self-esteem and social activities on experience of stress and depression*. J Youth Adolesc, 1999. **28**(343-363).
37. Hoffmann, J.P. and S.S. Su, *Stressful life events and adolescent substance use and depression: conditional and gender differentiated effects*. Subst Use Misuse, 1998. **33**(11): p. 2219-62.
38. Rutter, M., *Meyerian psychobiology, personality development, and the role of life experiences*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(9): p. 1077-87.
39. Latimer, W.W., et al., *Child and familial pathways to academic achievement and behavioral adjustment: a prospective six-year study of children with and without ADHD*. J Atten Disord, 2003. **7**(2): p. 101-16.

40. Miech, R., et al., *Low socioeconomic status and mental disorders: a longitudinal study of selection and causation during young adulthood*. Am J Sociol, 1999. **104**: p. 1096-1131.
41. Endicott, J., et al., *The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance*. Arch Gen Psychiatry, 1976. **33**(6): p. 766-71.
42. Guy, W., *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised*. . 1976, Rockville, MD: Department of Health, Education and Welfare.
43. Vilela, J.A., et al., *Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale*. Braz J Med Biol Res, 2005. **38**(9): p. 1429-39.
44. Del-Ben, C.M., et al., *Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese*. Rev Bras Psiquiatr, 2001. **23**(3): p. 156-9.
45. Barkley, R.A., *ADHD in adults: What the science says*. 2007, The Guilford Press.
46. Kessler, R.C., et al., *Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(6): p. 617-27.
47. Mattos, P., et al., *Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos*. Revista de Psiquiatria Clínica, 2006. **33**: p. 188-194.

48. Kim-Cohen, J., et al., *The caregiving environments provided to children by depressed mothers with or without an antisocial history*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(6): p. 1009-18.
49. Moos, R. and B. Moos, *Family Environment Scale manual*. 3 ed. 1994, Palo Alto (CA): Consulting Psychologists Press.
50. Vianna, V.P., E.A. Silva, and M.L. Souza-Formigoni, [*Portuguese version of the Family Environment Scale: application and validation*]. Rev Saude Publica, 2007. **41**(3): p. 419-26.
51. Gibbons, R.D., et al., *Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data. Application to the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program dataset*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(9): p. 739-50.
52. Mallinckrodt, C.H., W.S. Clark, and S.R. David, *Accounting for dropout bias using mixed-effects models*. J Biopharm Stat, 2001. **11**(1-2): p. 9-21.
53. Gueorguieva, R. and J.H. Krystal, *Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(3): p. 310-7.
54. Littell, R.C., J. Pendergast, and R. Natarajan, *Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data*. Stat Med, 2000. **19**(13): p. 1793-819.
55. Gordon, M., et al., *Symptoms versus impairment: the case for respecting DSM-IV's Criterion D*. J Atten Disord, 2006. **9**(3): p. 465-75.

56. Baeyens, D., H. Roeyers, and J.V. Walle, *Subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): distinct or related disorders across measurement levels?* Child Psychiatry Hum Dev, 2006. **36**(4): p. 403-17.
57. Polanczyk, G., et al., *The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008. **147B**(8): p. 1419-24.
58. Goetz, H., O. Back-Bennet, and N. Zelnik, *Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional defiant disorder.* J Child Neurol, 2007. **22**(5): p. 538-42.
59. Sonuga-Barke, E.J., D. Daley, and M. Thompson, *Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD?* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(6): p. 696-702.
60. Skovgaard, A.M., et al., *Predictors (0-10 months) of psychopathology at age 11/2 years - a general population study in The Copenhagen Child Cohort CCC 2000.* J Child Psychol Psychiatry, 2008. **49**(5): p. 553-62.
61. Barkley, R.A., et al., *The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990. **29**(4): p. 546-57.
62. Fischer, M., et al., *Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD.* J Abnorm Child Psychol, 2002. **30**(5): p. 463-75.

8 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou os efeitos de características clínicas, adversidade psicossocial, psicopatologia parental e funcionamento familiar na resposta ao metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH. Os resultados mostraram que o subtipo combinado do TDAH, a comorbidade com TOD, sintomas maternos de TDAH e gestação indesejada foram associados à pior resposta ao tratamento.

Poucos estudos avaliaram fatores preditores de resposta ao metilfenidato. Além disso, a maior parte das informações vem de uma única amostra de um estudo norte-americano. Os outros estudos são, com apenas uma exceção, provenientes de países desenvolvidos. Uma vez que o impacto de adversidades psicossociais na resposta ao tratamento é possivelmente influenciado pelo contexto no qual as pessoas estão inseridas, é essencial que se estudem amostras provenientes de diferentes *backgrounds* sócio-culturais. Além disso, é importante que sejam investigadas variáveis de diferentes dimensões (tais como clínicas, demográficas, psicopatologia nos pais, funcionamento da família e etc.) em amostras fora dos enquadramentos de ensaios clínicos randomizados. Nesse sentido, este é o primeiro estudo a avaliar o papel de fatores psicossociais adversos em uma amostra de crianças e adolescentes acompanhados naturalisticamente em uma cultura latino-americana.

Os nossos resultados sugerem que diferentes fatores influenciam a resposta ao tratamento. Primeiramente, características clínicas, especialmente o subtipo combinado do TDAH e a comorbidade com TOD, estão associadas a

uma pior resposta. Em segundo lugar, padrões específicos de funcionamento familiar e doença mental nos pais influenciam a resposta ao tratamento. Enquanto estudos anteriores mostraram o impacto do conflito familiar na etiologia do TDAH, os nossos resultados sugerem uma associação com pior resposta ao metilfenidato. Em relação à psicopatologia parental, nosso estudo não corrobora evidências prévias do efeito moderador da depressão materna no tratamento do TDAH. Entretanto, documentamos que a presença de sintomas de TDAH maternos foi preditor de pobre resposta. No que diz respeito a adversidades psicossociais, gestação indesejada esteve associada a um pior desfecho. Este é o primeiro estudo a documentar esta associação, que pode refletir um pior padrão de funcionamento destas famílias.

Os nossos resultados sugerem que o subtipo combinado do TDAH, a presença de sintomas maternos de TDAH e gestação indesejada são fatores independentes preditores de pior resposta ao metilfenidato. Tais achados ressaltam a importância de ter-se uma visão ampla no atendimento destas crianças, levando em consideração o ambiente no qual elas estão inseridas e possíveis fatores preditores de piores desfechos. Pesquisas futuras devem expandir o nosso conhecimento acerca das interações entre fatores genéticos e ambientais para que possa desenvolver abordagens mais eficazes para ajudar essas crianças e suas famílias.

ANEXO 1

SNAP – IV Escala de pontuação para pais e professores

Nome:.....Sexo:.....Idade:.....Escolaridade:..... Etnia:.....

Avaliado por:.....Tipo de Classe:.....Tamanho da Classe:.....

Para cada item, marque a coluna que melhor descreve esta criança:

	NEM UM POUCO	UM POUCO	BASTANTE	DEMAIS
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldades de manter atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele.				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldades para organizar tarefas e atividades.				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (p.ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos.				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia.				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira.				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em situações em que se espera que fique sentado.				
12. Corre de um lado para o outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado.				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma.				
14. Não para ou freqüentemente está "a mil por hora".				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas.				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez.				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex: mete-se nas conversas / jogos).				
19. Descontrola-se.				
20. Discute com adultos.				
21. Desafia ativamente ou se recusa a atender pedidos ou regras de adultos.				
22. Faz coisas de propósito que incomodam outras pessoas.				
23. Culpa os outros pelos seus erros ou mau comportamento.				
24. É irritável ou facilmente incomodado pelos outros.				
25. É raivoso e ressentido.				
26. É rancoroso ou vingativo.				

ANEXO 2

ESCALA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DE CRIANÇAS

Considere o funcionamento psicológico, social e escolar da criança/adolescente numa linha hipotética contínua de saúde – doença mental.

Pontue de acordo com a sua visão do funcionamento real da criança/adolescente, independente de tratamento ou prognóstico. Os exemplos dados de comportamento são somente ilustrativos, não são, portanto, necessários para qualquer pontuação particular.

Use níveis intermediários (por exemplo: 35, 82, 58).

Período de tempo Especificado: 1 mês

Escore

100-91 – Funcionamento superior em todas as áreas (em casa, na escola, com os amigos); a criança/adolescente está envolvida numa grande variedade de atividades e tem muitos interesses (por exemplo, tem passatempos, participa em atividades fora do colégio, participa de organizações ou grupos como escoteiros, grupo da igreja, etc.); estimado, confiante; consegue lidar com as preocupações do dia-a-dia; bem na escola; sem sintomas.

90-81 – Bom funcionamento em todas as áreas: seguro na família, escola e com amigos. Podem existir dificuldades transitórias e preocupações do dia-a-dia com as quais tem, ocasionalmente, dificuldade em lidar (por exemplo, ansiedade leve associada a uma prova importante, “explosões” ocasionais com irmãos, pais ou amigos).

80-71 – Não mais do que prejuízo leve no funcionamento em casa, na escola ou com amigos; alguma alteração de comportamento ou angústia emocional pode estar presente em resposta a problemas da vida (por exemplo, separação dos pais, morte, nascimento de irmão), mas estas alterações duram pouco e o prejuízo na vida da criança também dura pouco; estas crianças/adolescentes são vistas pelos outros como causando uma perturbação mínima e não são consideradas problemáticas por quem as conhece.

70-61 – Alguma dificuldade numa única área, mas funcionando geralmente bastante bem (por exemplo, atos anti-sociais uma vez que outra ou isolados, como sacanagens ou roubos sem grande valor de vez em quando; dificuldades menores, mas constantes, com os deveres escolares; variações de humor de duração curta, medos e ansiedades que não implicam em comportamento evitativo grosseiro; dúvidas sobre si mesmo); têm algumas relações significativas com pessoas (amigos; familiares); a maioria das pessoas que não conhecessem esta criança/adolescente não a/o considerariam problemático(a), mas aqueles que realmente a/o conhecem bem, podem expressar preocupação.

60-51 – Funcionamento variável com dificuldades uma vez que outra ou sintomas em várias, mas não em todas as áreas sociais; perturbações podem ser enxergadas por aqueles que encontram a criança/adolescente num ambiente ou momento disfuncional, mas não para aqueles que vêm a criança/adolescente em outros ambientes.

50-41 – Grau moderado de problemas no funcionamento na maioria das áreas sociais ou prejuízo grave do funcionamento em uma área, como pode resultar de, por exemplo, presença de preocupações e idéias repetidas suicidas, recusa a ir a escola e outras formas de ansiedade, rituais, queixas físicas por “nervoso” (sem causa médica), ataques de ansiedade freqüentes, capacidades de relacionamento pobres e inapropriadas, episódios freqüentes de comportamentos agressivos ou anti-sociais com alguma manutenção de relações sociais significativas (com amigos; família; vizinhos).

40-31 – Prejuízo importante no funcionamento em várias áreas e incapacidade para funcionar em uma destas áreas, ou seja, perturbação em casa, na escola, com companheiros ou na sociedade em geral, por exemplo, agressão constante sem clara provocação; marcadamente retirado e com comportamento isolado, devido à perturbação no humor ou no pensamento; tentativa de suicídio com ou sem intenção de morrer; estas crianças/adolescentes provavelmente necessitem escola especial e/ou hospitalização ou retirada da escola (entretanto, este último critério não é suficiente para inclusão nesta faixa).

30-21 – Incapaz de funcionar em quase todas as áreas, por exemplo, fica em casa, numa sala, ou na cama todo o dia sem tomar parte em atividades sociais, ou prejuízo grave no contato com a realidade, ou prejuízo grave na comunicação (por exemplo, as vezes fala coisas que não têm nada haver com a ocasião ou com o assunto; não emenda um assunto no outro).

20-11 – Necessita considerável supervisão para prevenir que machuque os outros ou a si mesmo (por exemplo, freqüentemente violento, tentativas de suicídio repetidas), ou

para manter a higiene pessoal, ou prejuízo grosseiro em todas as formas de comunicação, por exemplo, anormalidades graves na fala e nos gestos, marcada indiferença social, desligado do mundo, etc.

10-1 – Necessita supervisão constante (cuidados 24 horas) devido a comportamento gravemente agressivo ou auto-destrutivo ou prejuízo grave no contato com a realidade, na fala e no pensamento, no afeto ou na higiene pessoal.

ANEXO 3

Clinical Global Impression – Severity Scale

CGI – S (GRAVIDADE)

Considerando sua experiência clínica, como você avalia o estado mental deste paciente neste momento?

0	<i>Não avaliado</i>	
1	<i>Normal</i>	(ausência de sintomas)
2	<i>Estado borderline</i>	(duvidosa, transitória ou sem prejuízo funcional)
3	<i>Levemente doente</i>	(prejuízo funcional leve)
4	<i>Moderadamente doente</i>	(desempenha atividades com esforço)
5	<i>Acentuadamente doente</i>	(sintomas intensos, desempenho limitado)
6	<i>Gravemente doente</i>	(consegue desempenhar praticamente só com assistência)
7	<i>Extremamente doente</i>	(desempenho completamente comprometido)

ANEXO 4

Family Environmental Scale (FES)

Questionário de Ambiente Familiar

Nome: _____
Data: / /

Abaixo há inúmeras afirmações sobre relacionamentos familiares. Por favor, leia atentamente cada afirmação e **tenha certeza de que a entendeu**. Caso não compreenda a frase, solicite esclarecimentos ao pesquisador. Após, marque **verdadeiro (V)** se você acredita que a afirmação seja **verdadeira para a sua família**, ou **falso (F)** se você acha que a afirmação é **falsa para a sua família**.

Os membros da minha família realmente ajudam e apóiam uns aos outros.	(V)	(F)
Nós brigamos bastante em nossa família.	(V)	(F)
As atividades na nossa família são cuidadosamente planejadas.	(V)	(F)
Os membros da nossa família raramente dão ordens uns aos outros.	(V)	(F)
Nós freqüentemente parecemos estar "matando" tempo em casa.	(V)	(F)
Os membros da minha família raramente mostram estar bravos.	(V)	(F)
Nós somos muito organizados e ordenados em geral.	(V)	(F)
Existem poucas regras a serem seguidas na nossa família.	(V)	(F)
Nós colocamos bastante energia naquilo que fazemos em casa.	(V)	(F)
Às vezes os membros da minha família ficam tão bravos que jogam coisas.	(V)	(F)
É freqüentemente difícil encontrar as coisas quando você precisa delas na nossa casa.	(V)	(F)
Existe um membro da nossa família que toma a maioria das decisões.	(V)	(F)
Existe um sentimento de união na nossa família.	(V)	(F)
Os membros da nossa família dificilmente "perdem a cabeça".	(V)	(F)
Ser pontual é muito importante na nossa família.	(V)	(F)
Existem formas determinadas de se fazer as coisas na nossa casa.	(V)	(F)
Raramente nos oferecemos quando alguma coisa tem que ser feita na nossa casa.	(V)	(F)
Os membros da minha família freqüentemente criticam uns aos outros.	(V)	(F)
As pessoas mudam de opinião freqüentemente na nossa família.	(V)	(F)
Existe uma grande ênfase no cumprimento das regras na nossa família.	(V)	(F)
Os membros da minha família realmente apóiam uns aos outros.	(V)	(F)

Os membros da minha família algumas vezes batem uns nos outros.	(V)	(F)
Os membros da minha família cuidam para que os seus quartos estejam arrumados.	(V)	(F)
A opinião de todos tem o mesmo valor nas decisões familiares.	(V)	(F)
Existe muito pouco espírito de grupo na nossa família.	(V)	(F)
Se há uma discordância na nossa família nós nos esforçamos para resolver as coisas e manter a paz.	(V)	(F)
Na nossa família, as obrigações de cada pessoa são claramente definidas.	(V)	(F)
Na nossa família, podemos fazer qualquer coisa que quisermos.	(V)	(F)
Nós realmente nos damos bem uns com os outros.	(V)	(F)
Os membros da nossa família freqüentemente tentam vencer e passar na frente uns dos outros	(V)	(F)
Na nossa família, o dinheiro não é tratado com muito cuidado.	(V)	(F)
As regras são bem rígidas na nossa família.	(V)	(F)
Existe bastante tempo e atenção para cada um na nossa família.	(V)	(F)
Na nossa família, nós acreditamos que não se chega a lugar nenhum levantando a voz.	(V)	(F)
Geralmente lavamos a louça imediatamente após as refeições.	(V)	(F)
Erros geralmente não são tolerados na nossa família	(V)	(F)

ANEXO 5

Escala de Transtorno de Personalidade Antissocial

Responda se cada uma das afirmativas abaixo **não** é verdadeira, **às vezes ou de alguma forma** é verdadeira ou **sim**, é verdadeira ou **frequentemente** ocorre com você.

As suas respostas são totalmente confidenciais e sigilosas, serão utilizadas apenas na pesquisa em realização e **NÃO** serão reveladas a ninguém.

	Não é verdadeira	Às vezes ou de alguma forma verdadeiro	Sim, é verdadeiro ou frequentemente verdadeiro.
Você já arrombou um carro, casa, escola ou loja?			
Você já usou de força para roubar uma pessoa?			
Você já esteve na cadeia ou na prisão?			
Você já ganhou dinheiro de forma ilegal, por exemplo, vendendo drogas ou objetos roubados?			
Você já fez coisas que lhe causaram problemas com a lei?			
Algumas vezes você mentiu ou enganou pessoas para que elas lhe dessem coisas ou fizessem algo que você desejava?			
Você já roubou algo, como em lojas ou falsificando cheque?			
Você recebeu ou acumulou algum benefício (pôr exemplo, seguro desemprego ou doença) que você não tinha direito?			
Você mente ou trapaceia?			
Você largou um emprego sem avisar?			
Você já deixou um namorado(a) porque você estava entediado, sentia-se aprisionado ou porque queria estar com outra pessoa?			
Você tem muita dificuldade para permanecer fiel a um namorado(a)?			
Você é impulsivo ou age sem pensar?			
Você já usou ou ameaçou alguém com uma arma, como arma de fogo, faca, pedaço de pau ou garrafa?			
Você já se envolveu em muitas brigas?			
Você já agrediu fisicamente alguém?			
Você já ameaçou ferir alguém?			
Você já deixou uma criança menor de 6 anos sem um adulto ou adolescente responsável para cuidar dela?			
O fato de você usar álcool ou drogas causou a você algum ferimento, acidente ou problema de saúde (como úlcera, perda de memória, queda)?			
Você já teve dificuldade em arrumar ou manter um emprego?			
Você já foi demitido de um emprego?			
Você não pagou dívidas ou outras responsabilidades financeiras?			
Você pegou dinheiro emprestado e não pagou de volta?			

Você já deixou as suas obrigações ou a família ou o trabalho por mais de dois dias seguidos porque estava bebendo ou usando drogas?

--	--	--

Pensando no que você sabe sobre o pai de seu filho(a), responda se cada uma das afirmativas abaixo não é verdadeira, às vezes ou de alguma forma é verdadeira, ou sim é verdadeira ou freqüentemente ocorre com ele.

As suas respostas são totalmente confidenciais e sigilosas, serão utilizadas apenas na pesquisa em realização e **NÃO** serão reveladas a ninguém.

	Não é verdadeira	Às vezes ou de alguma forma verdadeiro	Sim, é verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro.
O pai de seu filho(a) já arrombou um carro, casa, escola ou loja?			
O pai de seu filho(a) já usou de força para roubar uma pessoa?			
O pai de seu filho(a) já esteve na cadeia ou na prisão?			
O pai de seu filho(a) já ganhou dinheiro de forma ilegal, por exemplo, vendendo drogas ou objetos roubados?			
O pai de seu filho(a) já fez coisas que causaram problemas para ele com a lei?			
Algumas vezes o pai de seu filho(a) mentiu ou enganou pessoas para que elas dessem a ele coisas ou fizessem algo que ele desejava?			
O pai de seu filho(a) roubou algo, como em lojas ou falsificando cheque?			
O pai de seu filho(a) recebeu ou acumulou algum benefício (pôr exemplo, seguro desemprego ou doença) que ele não tinha direito?			
O pai de seu filho(a) mente ou trapaceia?			
O pai de seu filho(a) largou um emprego sem avisar?			
O pai de seu filho(a) já deixou um namorado(a) porque estava entediado, sentia-se aprisionado ou porque queria estar com outra pessoa?			
O pai de seu filho(a) tem muita dificuldade para permanecer fiel a uma namorada?			
O pai de seu filho(a) é impulsivo ou age sem pensar?			
O pai de seu filho(a) já usou ou ameaçou alguém com uma arma, como arma de fogo, faca, pedaço de pau ou garrafa?			
O pai de seu filho(a) já se envolveu em muitas brigas?			
O pai de seu filho(a) já agrediu fisicamente alguém?			
O pai de seu filho(a) já ameaçou ferir alguém?			
O pai de seu filho(a) já deixou uma criança menor de 6 anos sem um adulto ou adolescente responsável para cuidar dela?			
O fato de o pai de seu filho(a) usar álcool ou drogas causou a ele algum ferimento, acidente ou problema de saúde (como úlcera, perda de memória, queda)?			
O pai de seu filho(a) já teve dificuldade em arrumar ou manter um emprego?			
O pai de seu filho(a) já foi demitido de um emprego?			
O pai de seu filho(a) não pagou dívidas ou outras responsabilidades financeiras?			
O pai de seu filho(a) pegou dinheiro emprestado e não pagou de volta?			
O pai de seu filho(a) já deixou as obrigações dele ou a família ou o trabalho por mais de dois dias seguidos porque estava bebendo ou usando drogas?			

ANEXO6

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Um estudo prospectivo de avaliação da efetividade do tratamento a curto e a longo prazo de crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) (FASE 2).

Antes de sua participação neste estudo, é preciso esclarecer alguns detalhes importantes para que possíveis dúvidas sejam resolvidas. Em caso de qualquer outra dúvida quanto à pesquisa ou sobre os seus direitos, vocês poderão contatar os responsáveis pelo estudo: Dr. Guilherme Polanczyk, médico psiquiatra, ou o Dr. Luis Augusto Rohde, professor de psiquiatria, pelos telefones (51) 2101 8294 ou (51) 2101 8094.

Qual o objetivo desta pesquisa?

O objetivo do nosso estudo é conhecer um pouco mais sobre o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Pretendemos esclarecer quais fatores que podemos identificar na avaliação inicial de uma criança ou adolescente estão associados a acontecimentos positivos ou negativos ao longo do tempo após o tratamento, e mesmo quais fatores estão relacionados com o abandono do tratamento.

Como será a participação de seu filho(a) neste estudo?

O seu(sua) filho(a) foi avaliado no Programa de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no passado. Gostaríamos de estudar as características dele(a) que identificamos naquela época, através de registros médicos. Gostaríamos também de saber como (ela) está no momento de uma forma geral, se ainda tem algum sintoma, se está fazendo tratamento, e como a família de vocês está se relacionando.

Quais os riscos em participar?

Não há qualquer risco, nem para o paciente, nem para os pais, em participar deste projeto.

O que a família ganha com este estudo?

Este estudo poderá trazer vários benefícios. Com os resultados, poderemos entender quais fatores podemos identificar na avaliação inicial de uma criança ou adolescente com TDAH que vai estar relacionada com resultados positivos ou negativos a longo prazo. Com isso, poderemos indicar tratamentos mais personalizados, que terão mais chance de terem bons resultados ao longo do tempo.

Quais são os seus direitos?

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas vocês não serão identificados por nomes.

Sua participação no estudo é voluntária, e em qualquer momento, vocês poderão decidir não continuar participando deste estudo.

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
07.10.12026
WL 06208

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PAIS E PACIENTES

ACORDAMOS EM PARTICIPAR DE UM ESTUDO SOBRE
O TRATAMENTO DO TDAH

Cód. de Ident. do Indivíduo: _____

Nome do Indivíduo: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Nome do Pai: _____

Nome da Mãe: _____

Médico Supervisor: _____

Assinatura do paciente:

Assinatura do Pai:

Assinatura da Mãe:

Assinatura do Médico Supervisor:

Data: ____/____/____

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
07/07/2006
ml 06208