UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE NA VIDA ADULTA: ESTUDO SOBRE O CURSO E SEUS MODERADORES A PARTIR DE UM SEGUIMENTO DE SETE ANOS

Rafael Gomes Karam

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Porto Alegre, setembro de 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE NA VIDA ADULTA: ESTUDO SOBRE O CURSO E SEUS MODERADORES A PARTIR DE UM SEGUIMENTO DE SETE ANOS

Rafael Gomes Karam

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Porto Alegre, Brasil

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes Karam, Rafael
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE NA VIDA ADULTA: ESTUDO SOBRE O CURSO E SEUS MODERADORES A PARTIR DE UM SEGUIMENTO DE SETE ANOS / Rafael Gomes Karam. -- 2014.
132 f.

Orientador: Claiton Henrique Dotto Baú.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. TDAH. 2. adultos . 3. prospectivo. 4. moderadores. 5. persistência. I. Dotto Baú, Claiton Henrique, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

"Se quiser buscar realmente a verdade, é preciso que pelo menos uma vez em sua vida você duvide, ao máximo que puder, de todas as coisas."

René Descartes

"Se queres prever o futuro, estuda o passado."

Confúcio

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Claiton Bau pela amizade, pelo modelo, e pelo entusiasmo com que me orientou e me ajudou a unir percepções clínicas com ciência. Gostaria de estender esse agradecimento à Anna Laura, Ana e dona Ivete pelo carinho com que sempre me receberam.

Ao Prof. Eugenio Grevet e ao Carlos Salgado, que começaram este estudo e que possuem uma importância na minha formação muito maior do que eles imaginam.

Ao Vitor Breda, pela amizade e companheirismo no enfrentamento das dificuldades na busca e no atendimento dos pacientes.

Aos meus amigos e colegas do ProDAH-A: Felipe Picon, Marcelo Victor, Eduardo Vitola, Katiane Silva, Paula Guimarães, Nina Mota, Diego Rovaris, Verônica Contini, Flávio Vicente e ao Prof. Paulo Abreu pela amizade e parceria criativa durante todos esses anos.

Ao Prof. Luis Augusto Rohde, pelo incentivo a este trabalho e pela competência com que coordena o ProDAH.

Ao Arthur Caye, que participou com dedicação da desgastante tarefa de ligar para os pacientes e marcar as consultas.

Às colegas Nyvia Sousa, Aline Fischer, Christiane Garcia e Luciana Nerung, que não pesquisam mais conosco, mas tiveram importante participação na construção do PRODAH-A.

Às secretárias Clarissa Paim, do ProDAH, e Claudia Grabinski, do PPG, pelas inúmeras vezes que facilitaram o meu trabalho nos últimos anos.

Ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES) pela bolsa de estudos e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA (FIPE/HCPA) pelo apoio financeiro a este estudo.

Aos pacientes, início e fim dos nossos estudos, que abriram as suas vidas em dois momentos, pela coragem e esperança em nosso trabalho.

Aos meus irmãos Sabrina e Leonardo, pelo apoio e amizade.

À minha mãe por ter sido incansável no incentivo à educação e à busca pelo conhecimento; e ao meu pai, por ter me ensinado a persistir e a acreditar que os grandes projetos são possíveis.

À Carolina, meu amor, por todo o carinho e companheirismo; e ao nosso filho Lucas, que ampliou o significado da palavra amor. Dedico aos dois esta Tese.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas 6

Resumo 7

Abstract 9

1. APRESENTAÇÃO 11

2. BASE CONCEITUAL

2.1. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) 15

2.2. Curso do TDAH da infância até o início da vida adulta 21

2.3. Curso do TDAH durante a vida adulta 30

3. OBJETIVOS 36

4. ASPECTOS ÉTICOS 37

5. ARTIGOS

5.1. ARTIGO #1 38

5.2. ARTIGO #2 71

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS 94

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 102

8. ANEXOS 119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDA	Associação Brasileira de Déficit de Atenção
ADHD	do inglês, *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*
APA	do inglês, *American Psychiatric Association*
CAARS	do inglês, *Conners Adult ADHD Rating Scale*
CID-10	Classificação Internacional das Doenças-10ª Edição
DAT 1	Gene codificador do transportador de dopamina
DRD4	Gene do Receptor D4 de Dopamina
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais-4ª Edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais-5ª Edição
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
K-SADS-E	do inglês, *Schedule for Affective and Schizophrenia for School-Age Children - Epidemiologic Version*
NNH	do inglês, *Number Needed to Harm*
ODD	do inglês, *Oppositional Defiant Disorder*
PRODAH	Programa de Défict de Atenção e Hiperatividade
QI	Quociente de Inteligência
SCID-IV	do inglês, *Structured Clinical Interview for DSM-IV*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TOD	Transtorno de Opositor Desafiante
USA	do inglês, *United States of America*
WHO	do inglês, *World Health Organization*

RESUMO

O conhecimento sobre o curso dos transtornos mentais durante a vida e os fatores que influenciam o seu comportamento fazem parte das primeiras informações buscadas por pacientes e por profissionais de saúde, objetivando um melhor planejamento e intervenções mais acuradas. No caso do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), as informações existentes limitam-se a responder sobre o prognóstico do TDAH para amostras de crianças e adolescentes. Estudos longitudinais prospectivos a partir de amostras clínicas de adultos possuem um delineamento capaz de trazer informação sobre o comportamento do TDAH durante a vida adulta. A amostra de Porto Alegre de adultos com TDAH, coletada nos últimos 12 anos no ambulatório de TDAH em adultos do HCPA, possui extensa caracterização em nível fenotípico e genético. O objetivo principal deste trabalho é investigar em pacientes adultos o curso do TDAH e as características sociais e psiquiátricas envolvidas em sua trajetória, sete anos após a avaliação inicial. Para isso, foram realizados dois estudos a fim de observar o comportamento do transtorno e dos seus domínios durante a vida adulta. O primeiro artigo investiga a persistência do diagnóstico formal do TDAH e a possibilidade de remissão completa sete anos após a primeira avaliação. Mesmo após o período de maior neurodesenvolvimento cerebral, e independentemente da idade dos indivíduos, em torno de 30% da amostra perdeu o diagnóstico do transtorno. A remissão completa ocorreu em 12.4% dos pacientes. Indivíduos com diagnóstico de TOD e Fobia Social, maior número de sintomas de hiperatividade/impulsividade e os que se

apresentavam no maior quartil de desatenção durante a avaliação inicial persistiram mais frequentemente com o diagnóstico. Nível de prejuízo pelo TDAH, gênero e tempo de uso de metilfenidato não tiveram efeito significativo. No segundo artigo, analisamos separadamente o comportamento dos dois domínios do TDAH e os possíveis moderadores do seu curso, incluindo o efeito de um grupo de sintomas sobre o outro. Diferentemente dos resultados encontrados nos estudos que avaliaram os períodos da infância e adolescência, os sintomas de hiperatividade/impulsividade declinaram na mesma proporção que os de desatenção. A análise dos domínios individualmente também permitiu identificar que cada grupo de sintomas possui moderadores distintos. O declínio dos sintomas de desatenção foi menor nos pacientes com história de suspensão escolar, enquanto que a hiperatividade/impulsividade declinou menos nos indivíduos que possuem história de problemas com álcool e maior número de sintomas de desatenção. A partir dos resultados encontrados e da literatura existente, esta Tese propõe questionamentos sobre variáveis que podem influenciar o curso do TDAH na vida adulta, bem como perspectivas para intervenções preventivas.

Palavras-chave: TDAH, adultos, prospectivo, curso, persistência, atenção, hiperatividade, moderadores.

ABSTRACT

A better comprehension regarding the course of mental disorders across the lifespan and the factors that influence its trajectory are among the first goals sought by patients and health professionals in the intent to improve planning and interventions. In the case of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), prognosis information is limited to data derived from samples of children and adolescents. Prospective longitudinal studies from clinical samples of adults have the appropriate design to provide information of ADHD trajectory during adulthood. The Porto Alegre sample of adults with ADHD, collected over the past 12 years at the ADHD Outpatient Program – Adult division at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), has an extensive phenotypic characterization and genetic level. The main goal of this work is to investigate the course of ADHD, as well as other psychiatric and social characteristics involved in its trajectory, in a sample of adult patients seven years after the initial assessment. For this purpose, two studies were conducted to examine the course of the disorder and its domains during adulthood. The first paper investigates the persistence of formal ADHD diagnosis and the possibility of complete remission seven years after the first evaluation. It shows that, even after the most intense period of brain neurodevelopment, and regardless of the age of the individuals, around 30% of the sample no longer fulfilled the diagnostic criteria for the disorder. Complete remission occurred in 12.4% of patients. Individuals diagnosed with Oppositional Defiant Disorder and Social Phobia, with more symptoms of hyperactivity/impulsivity and those who performed in the top quartile of

inattention symptoms during the initial evaluation were more likely to persist with the diagnosis. Level of impairment due to ADHD symptoms, gender and the extent of methylphenidate use (months) had no significant effect. In the second article, the trajectory of the two ADHD domains (inattention and hyperactivity/impulsivity), along with their possible moderators, were analysed separately. Differently from the results found by studies evaluating the course of ADHD domains during childhood and adolescence, this study indicated that symptoms of hyperactivity/impulsivity declined in the same proportion as inattention during adulthood. The analysis of the two ADHD domains separately also identified that each group of symptoms has distinct moderators. The decline of inattention symptoms was lower in patients with a history of school suspension, whereas hyperactivity/impulsivity decline was lower in individuals with a history of problems with alcohol use and more symptoms of inattention. Based on the overall results and the existing literature, this Thesis raises questions about characteristics that may influence the course of ADHD during adulthood, as well as perspectives for preventive interventions.

Keywords: ADHD, adults, prospective, course, persistence, attention, hyperactivity, moderators.

1. APRESENTAÇÃO

Os estudos oriundos desta tese foram desenvolvidos no Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade em adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ProDAH-A/HCPA), grupo de pesquisa criado em 2001 com o objetivo inicial de investigar fenotípica (clínica) e geneticamente adultos com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), mas que atualmente também integra estudos neuropsicológicos, farmacológicos, de imagem e modelos animais entre suas linhas de pesquisa. As avaliações clínicas de novos pacientes, iniciadas em 2001, continuam abertas, tendo o programa até o momento atendido e examinado mais de 600 pacientes. Esta Tese está incluída dentro da linha de estudos fenotípicos, que visa caracterizar aspectos clínicos dos pacientes, buscando encontrar semelhanças e diferenças entre os grupos que possam auxiliar no desenvolvimento de novas e mais adequadas abordagens para pessoas que sofrem com TDAH.

Embora tenha crescido muito nos últimos anos, o conhecimento a respeito do TDAH em adultos encontra-se com várias lacunas importantes, sendo em inúmeras situações preenchido por informações oriundas de estudos com crianças e adolescentes, o que muitas vezes não tem se mostrado adequado. Entre os pontos em aberto, encontram-se aspectos epidemiológicos importantes como o curso do TDAH e dos seus domínios durante a vida adulta. Em crianças e adolescentes, sabe-se que os sintomas de desatenção e hiperatividade declinam com a idade e que uma parcela importante dessas crianças deixam de ter o diagnóstico formal de TDAH no

início da vida adulta. Quanto aos domínios, a hiperatividade e a impulsividade tendem a ter um declínio mais acentuado, enquanto que a desatenção, embora também diminua, parece ter um curso mais estável. Porém, este declínio nos sintomas estaria bastante associado com a maturação cerebral que ocorre na infância e na adolescência. Além do estágio de maturação cerebral no adulto ser diferente, outras características alicerçam a hipótese de que o comportamento do diagnóstico do TDAH e de suas dimensões após a vida adulta pode ser distinto da infância e adolescência. Por exemplo, muitas comorbidades importantes iniciam durante ou após a adolescência. Além disso, o aumento substancial na demanda cognitiva característico deste período da vida, acompanhado de uma maior e mais complexa carga de exigência cerebral, podem modificar a apresentação e o comportamento do TDAH nos adultos.

Para investigar estes e outros aspectos sobre o TDAH ao longo da vida adulta se faz necessária a realização de estudos com delineamento longitudinal, porém estes estudos são escassos, principalmente em amostras com adultos. Os estudos prospectivos existentes acompanham amostras clínicas de crianças e adolescentes, sendo que alguns deles chegaram a realizar avaliações na vida adulta. Infelizmente, problemas metodológicos nestes estudos dificultam a sua generalização para outras amostras, principalmente para adultos. Além disso, importantes diferenças entre as amostras clínicas de crianças e adultos colocam em dúvida se estudos de seguimento iniciados na infância e/ou adolescência são representativos da população com TDAH que procura por atendimento na vida adulta.

Com o objetivo de trazer informações que possam ajudar a diminuir essas e outras lacunas sobre o comportamento do TDAH durante a vida adulta, foi iniciado em 2010 um projeto com o objetivo de encontrar e reavaliar 344 pacientes primeiramente avaliados entre o início de 2003 e o fim de 2007. Trata-se, até onde sabemos, do primeiro estudo de seguimento com adultos com TDAH, e possui desenho e amostra com tamanho e características adequados para investigar questões relevantes sobre a evolução e prognóstico do transtorno durante a vida adulta. Os primeiros artigos desenvolvidos a partir dos dados oriundos deste estudo estão contidos nesta Tese, e abordam o desfecho TDAH. A análise referente a outros desfechos clínicos e neuropsicológicos terá continuidade em outros trabalhos.

Esta Tese é composta de dois artigos. O primeiro possui um enfoque mais clínico, e analisa desfechos com ponto de corte definido sobre a persistência do TDAH em adultos após sete anos e seus preditores. Devido ao propósito clínico, optamos por utilizar na análise de preditores as comorbidades atuais na primeira avaliação (*current*). O segundo tem o propósito de analisar o curso dos dois domínios do TDAH separadamente e de forma dimensional, com o intuito de identificar possíveis moderadores específicos, assim como a influência que um domínio pode ter no outro. Neste segundo artigo, com o objetivo de ampliar o estudo do ponto de vista desenvolvimental, analisamos o papel das comorbidades durante a vida do indivíduo (*lifetime*). Explorar tanto o comportamento do TDAH em sua forma geral, como o dos seus domínios ao longo da vida adulta é necessário para

uma completa elucidação da interação do transtorno com os aspectos sociais, ambientais e biológicos durante vida do indivíduo. A Tese está organizada na seguinte ordem: Base conceitual; Objetivos; Aspectos éticos; Artigo #1; Artigo #2; Conclusões e Considerações finais e Anexos.

2. BASE CONCEITUAL

2.1. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por um padrão persistente de prejuízo causado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade (Volkow & Swanson., 2013). Como a tríade de sintomas não é observada na totalidade dos casos, é possível diagnosticar três apresentações do TDAH: a predominantemente desatenta, a predominantemente hiperativa/impulsiva e a combinada (APA, 2013).

Descrito no começo do século XX (Still., 1902), o TDAH foi o primeiro transtorno psiquiátrico a ser diagnosticado e tratado na infância (Doyle, 2004). Em adultos, descrições dessa condição são mencionadas na literatura científica desde a década de setenta (Wood et al., 1976) e o diagnóstico na idade adulta foi oficialmente reconhecido pela Associação Americana de Psiquiatria em 1980, com a publicação do DSM-III (APA, 1980). Trata-se de um dos diagnósticos mais comuns na psiquiatria, afetando 5,7% das crianças e adolescentes (Polanczyk et al., 2007) e cerca de 3% dos adultos (Simon et al., 2009; Fayyad et al., 2007). A prevalência depende muito da metodologia de avaliação empregada e se mantém estável em todo o mundo há cerca de 30 anos (Polanczyk et al., 2014).

O início dos sintomas TDAH pode ocorrer até os doze anos de idade (Karam et al., 2008; Kieling et al., 2010; Polanczyk et al., 2010), sendo que os quadros com sintomas de hiperatividade tendem a ser diagnosticados mais precocemente do que quadros com predomínio de desatenção (Applegate et

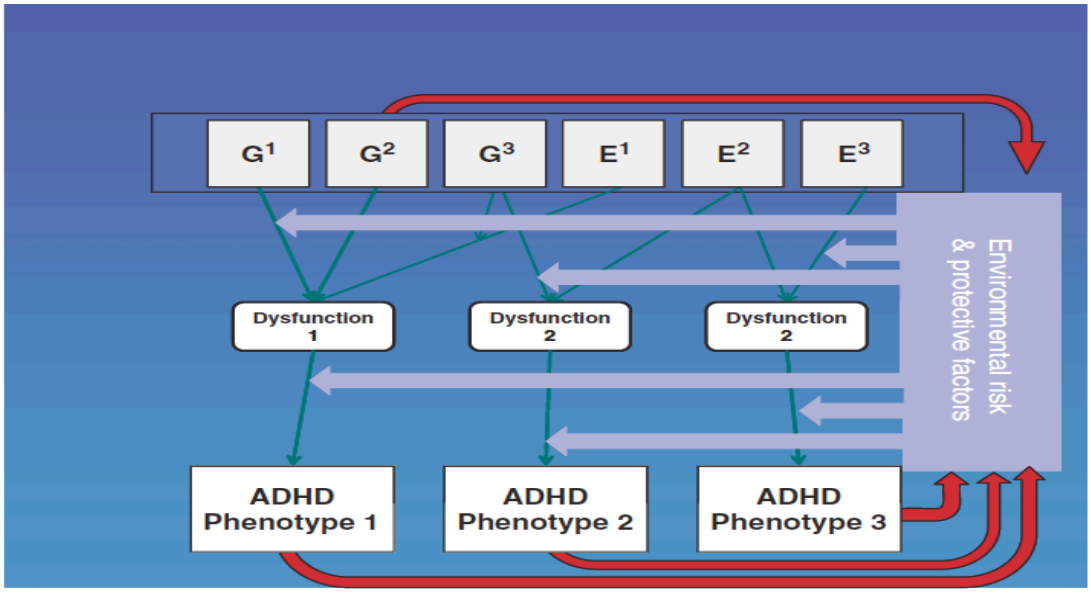
al., 1997). Os indivíduos com TDAH apresentam prejuízo em diversas áreas da vida, sendo frequente terem um pior desempenho acadêmico e ocupacional, assim como maior instabilidade nos relacionamentos sociais e afetivos (Barkley et al., 2006; Cherkasova et al., 2013; Ramos Olazagasti et al., 2013). Além disso, os adultos com TDAH também apresentam risco aumentado de envolvimento com a polícia, encarceramento, acidentes de trânsito e mortalidade geral, inclusive por suicídio (Barkley et al., 2004, 2006; Moore et al., 2013; Barbaresi et al., 2013; Vaa, 2014; Ljung et al., 2014). Por fim, esses indivíduos têm um risco até quatro vezes maior, quando comparados com a população geral, de apresentarem outros transtornos psiquiátricos (Larson et al., 2011). Em amostras clínicas de crianças e adultos, setenta por cento dos pacientes apresentam pelo menos uma comorbidade e cinquenta por cento duas ou mais (Grevet et al., 2006; Barkley et al., 2008; Larson et al., 2011; Friedrichs et al., 2012), o que dificulta o diagnóstico da síndrome e influencia negativamente o prognóstico tanto do TDAH quanto das outras condições (Victor et al., 2009; Kieling & Rohde, 2011; Moura et al., 2013). O transtorno opositor desafiante é a comorbidade mais comum no TDAH em adultos, estando presente em cerca de 40% dos casos. Os transtornos de humor e as ansiedades somam cerca de 30% cada, seguidos por transtornos de uso de substâncias em 15% dos casos (Grevet et al., 2006; Kessler et al, 2006; McCarthy et al., 2013). Além disso, os diferentes tipos de TDAH apresentam padrões distintos de comorbidades. A apresentação predominantemente desatenta está mais associada a transtornos internalizantes (como depressão e ansiedade), enquanto as apresentações com presença de hiperatividade/impulsividade estão

associadas a transtornos externalizantes (transtornos de conduta e por uso de substâncias) (Murphy et al., 2002; Connor et al., 2003; Wilens et al., 2009). Trata-se portanto, o TDAH, de um problema relevante de saúde pública (Lesesne et al., 2000; Swensen et al., 2004) e representa um grande custo econômico para pacientes, familiares e sociedade. Um paciente com o transtorno perde em média 35 dias de trabalho por ano (Kessler et al., 2005). Os custos com saúde dos adultos com TDAH são o dobro da população sem o transtorno (Secnik et al., 2005). Os custos totais anuais atribuíveis ao TDAH em adultos foram calculados entre US$ 105 e 194 bilhões de dólares nos E.U.A. (Doshi et al., 2012).

O TDAH apresenta uma etiologia multifatorial, causada pela confluência de múltiplos fatores de risco, genéticos e ambientais, cada um de pequeno efeito, contribuindo para a vulnerabilidade ao transtorno (Spencer, 2008; Curatolo et al., 2010; Thapar et al., 2013) (Figura 1). Entre os fatores ambientais há evidências sugerindo um efeito de baixo peso ao nascer, prematuridade, exposição pré-natal ao tabaco, ao álcool e a toxinas, estresse materno, má nutrição e adversidades psicossociais (Stergiakouli & Thapar, 2010). Quanto aos fatores genéticos, estudos familiares, com gêmeos e adotados, mostraram que a contribuição genética no TDAH é substancial (Freitag et al., 2010; Stergiakouli & Thapar, 2010; Purper-Ouakil et al., 2011). Resultados de uma meta-análise indicaram que fatores genéticos são responsáveis por 71 e 73% da variância fenotípica nos sintomas de desatenção e hiperatividade, respectivamente (Nikolas & Burt, 2010). Estes

dados situam o transtorno como um dos com maior componente genético na psiquiatria (Faraone et al., 2010).

Figura 1 - Modelo etiológico multifatorial do TDAH (extraído de Steinhausen, 2009)



Levando-se em conta a complexidade do TDAH, é plausível considerar que interações gene-ambiente tenham um papel importante na sua etiologia. Alguns estudos demonstraram a existência dessas interações, como entre as dos genes DAT1 e DRD4 e fatores de risco ambientais, como a exposição ao fumo e ao álcool durante a gravidez e adversidades psicossociais (Kahn et al., 2003; Brookes et al., 2006; Neuman et al., 2007; Laucht et al., 2007). Esses estudos têm sugerido que a presença de um alelo de risco, associada ao fator ambiental, poderia aumentar as chances de desenvolvimento ou a gravidade do TDAH em seus portadores.

O diagnóstico do TDAH é alcançado pela entrevista com o paciente e seus familiares, levando-se em conta a presença dos sinais e sintomas característicos, a partir de modelos conceituais oferecidos pelos sistemas

classificatórios (Feifel, 1996; Wender et al., 2001; Adler & Cohen, 2004; Haavik et al., 2010). Ainda não existe um marcador biológico suficientemente sensível e específico para uso no diagnóstico do TDAH, que permanece sendo um processo essencialmente clínico (Kieling & Rohde, 2012). Exames complementares são indicados na suspeita de comorbidades clínicas ou caso seja necessário descartar uma patologia orgânica que contraindique o tratamento com estimulantes (Olfson et al., 2012). Os critérios diagnósticos sofreram inúmeras modificações através dos anos, na tentativa de melhorar a confiabilidade e a validade para seu uso em ambientes clínicos ou de pesquisa (Matte et al., 2012). De modo geral, os manuais diagnósticos apresentam listas de sintomas, com um número pré-estipulado de sintomas necessários para confirmar o diagnóstico, grau de prejuízo mínimo, além de critérios de exclusão. Embora a abordagem diagnóstica seja categórica, a partir do estabelecimento de um ponto de corte, é importante considerar a natureza dimensional do TDAH, uma vez que os sintomas do transtorno também são encontrados no comportamento de indivíduos normais (Wender, 1995; Barkley et al., 2008). Desse modo, há um entendimento de que a intensidade em que esses sintomas se apresentam e os prejuízos que eles acarretam devem ser investigados e considerados no processo diagnóstico (Levy et al., 1997). Os sistemas mais utilizados no Brasil são a CID, da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992) e o DSM, da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2013). O DSM, atualmente em sua quinta edição, é utilizado como critério de diagnóstico operacional na maioria das pesquisas científicas realizadas em TDAH e também será o sistema utilizado nesta tese.

O tratamento do TDAH demanda uma abordagem ampla que englobe os aspectos psicológicos, sociais e biológicos do transtorno (Nutt et al., 2007; Kooij et al., 2010; CADDRA, 2011; Seixas et al., 2012). Tal complexidade é devida ao fato de que pacientes adultos com TDAH apresentam dificuldades em muitas áreas da vida que vão além da lista de sintomas que definem a síndrome. Entre as abordagens que podem contribuir situam-se a psicoeducação sobre o transtorno e suas comorbidades; a utilização de psicoterapias; e, principalmente, o emprego de psicofármacos para o transtorno e suas comorbidades, sendo essa última a intervenção com mais respaldo científico (Sonuga-Barke et al., 2013; Moriyama et al., 2013). Diversas medicações são utilizadas em adultos, entre elas estimulantes, atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos, modafinil, guanfacina e clonidina (Faraone et al., 2010). Pelo menos oito metanálises avaliaram a eficácia dos estimulantes no TDAH em adultos (Moriyama et al., 2013), que permanecem como primeira escolha de tratamento em todas as diretrizes atuais para o transtorno (Seixas et al., 2012). Entre os estimulantes, o metilfenidato é utilizado há várias décadas em adultos (Wood et al., 1976), sendo também o fármaco mais estudado e recomendado para o tratamento do TDAH nessa faixa etária (Seixas et al., 2012). O desempenho do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças, adolescentes e adultos o coloca entre as drogas mais eficazes da psiquiatria e mesmo da medicina (Leucht et al., 2012). Em torno de 70% das crianças e adultos apresentam resposta terapêutica (Biederman et al., 2004; Castells et al., 2011; Dias et al., 2013; Moriyama et al., 2013). Devido a sua farmacodinâmica, o efeito clínico costuma ser notado logo após a ingestão

(Solanto, 1998). Em sua versão de liberação imediata, costuma ser utilizado em 2 a 3 tomadas por dia (NICE, 2008). A eficácia do metilfenidato não parece diminuir com o tempo de uso, permanecendo adequada em adultos por pelo menos 2 anos (Bejerot et al., 2010). Também há evidências de que a continuidade do tratamento está associada com melhores desfechos (Kooij et al, 2013; Gajria et al., 2014). O metilfenidato costuma ter efeitos colaterais leves e transitórios e é uma droga com um perfil considerado seguro (Castells et al., 2011; Cooper et al., 2011; Ramos-Olazagasti et al., 2013). Tais efeitos são dose-dependentes e o número necessário para haver abandono do tratamento devido aos efeitos colaterais (NNH = 23) é relativamente alto, indicando uma boa aceitabilidade geral da droga (Godfrey, 2009). Grandes estudos populacionais não encontraram qualquer evidência de associação entre eventos cardiovasculares graves e uso de estimulantes (Habel et al., 2011; Cooper et al., 2011), porém, evidências de que os indivíduos em uso de estimulantes aumentam a frequência cardíaca e a pressão arterial média sugerem atenção para possíveis efeitos prejudiciais a longo prazo (Mick et al., 2013). As informações quanto à continuidade do tratamento medicamentoso em adultos são escassas, mas há evidências que apontam para uma alta taxa de abandono precoce e curto tempo médio de uso dos estimulantes (Olfson et al., 2007; Bejerot et al., 2010; Gajria et al., 2014).

2.2. Curso do TDAH da infância até o início da vida adulta

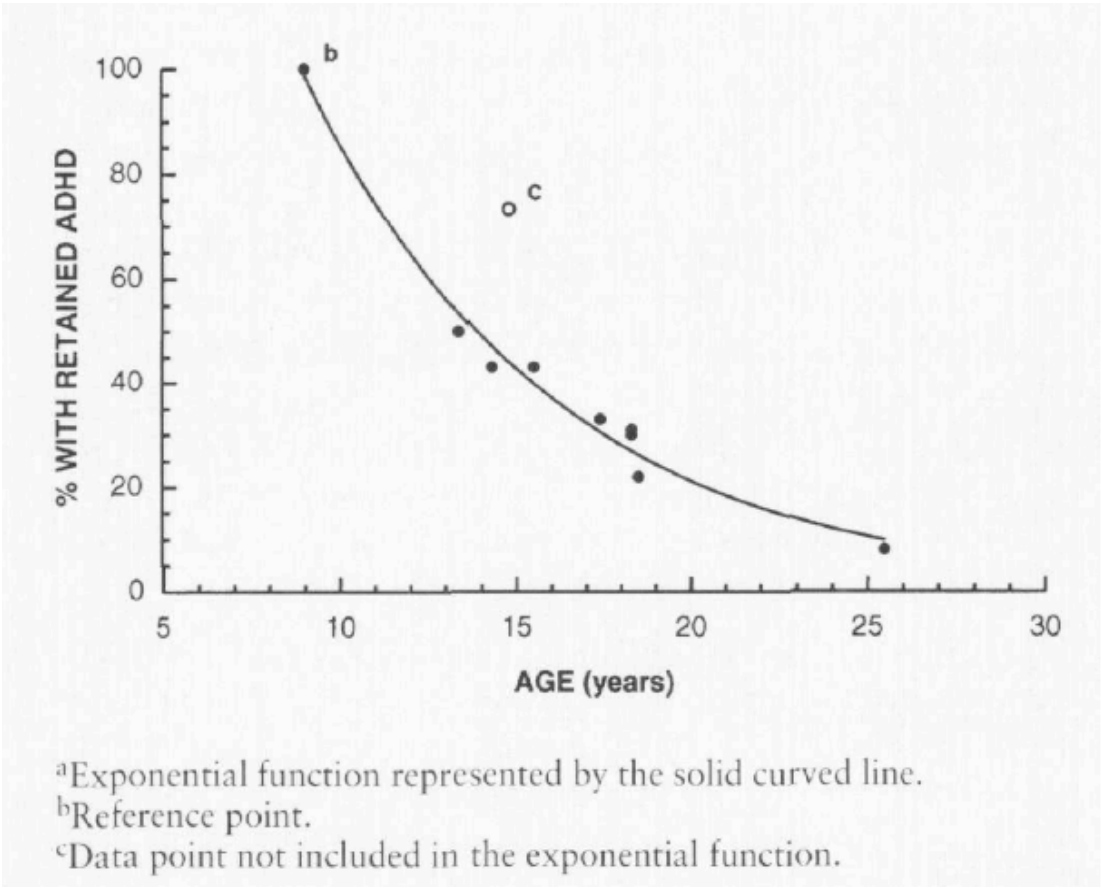
O conhecimento sobre o curso das doenças durante a vida é essencial para o planejamento de abordagens clínicas apropriadas. No caso do TDAH, a maior parte das informações sobre o curso é oriunda de estudos que

tinham em sua linha de base amostras de crianças ou de adolescentes, sendo que alguns deles acompanharam os indivíduos até a idade adulta (Faraone et al., 2006; Barkley et al., 2008; Klein et al., 2012).

A persistência do TDAH da infância até a adolescência e início da vida adulta não está completamente esclarecida, mas os estudos de seguimento existentes concordam que neste período existe um declínio dos sintomas que é idade-dependente (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006). Essa mudança na apresentação clínica ocorre em todas as suas dimensões sintomatológicas, com maior intensidade de declínio para a hiperatividade (70%), seguido pela impulsividade (50%) e pela desatenção (40%) (Hart et al., 1995; Biederman et al., 2000).

A partir dos resultados dos primeiros estudos de seguimento com crianças, que trouxeram um importante declínio dos sintomas, e talvez pelo fato de que o TDAH durante a maior parte de sua história tenha sido diagnosticado apenas em crianças e adolescentes, até poucos anos atrás ainda era discutido se o TDAH continuaria após o fim da adolescência. Em 1996, Hill & Schoener publicaram um trabalho com uma avaliação dos estudos de seguimento de crianças até a adolescência e/ou até o início da vida adulta (um dos nove estudos participantes tinha avaliado a amostra na vida adulta). Concluíram, através de um modelo matemático, que a partir de uma prevalência de 4% aos 9 anos de idade, o TDAH teria um declínio exponencial dos seus sintomas e persistiria em 0.84% dos casos aos 20 anos e em apenas 0.05% aos 40 anos (Figura 2).

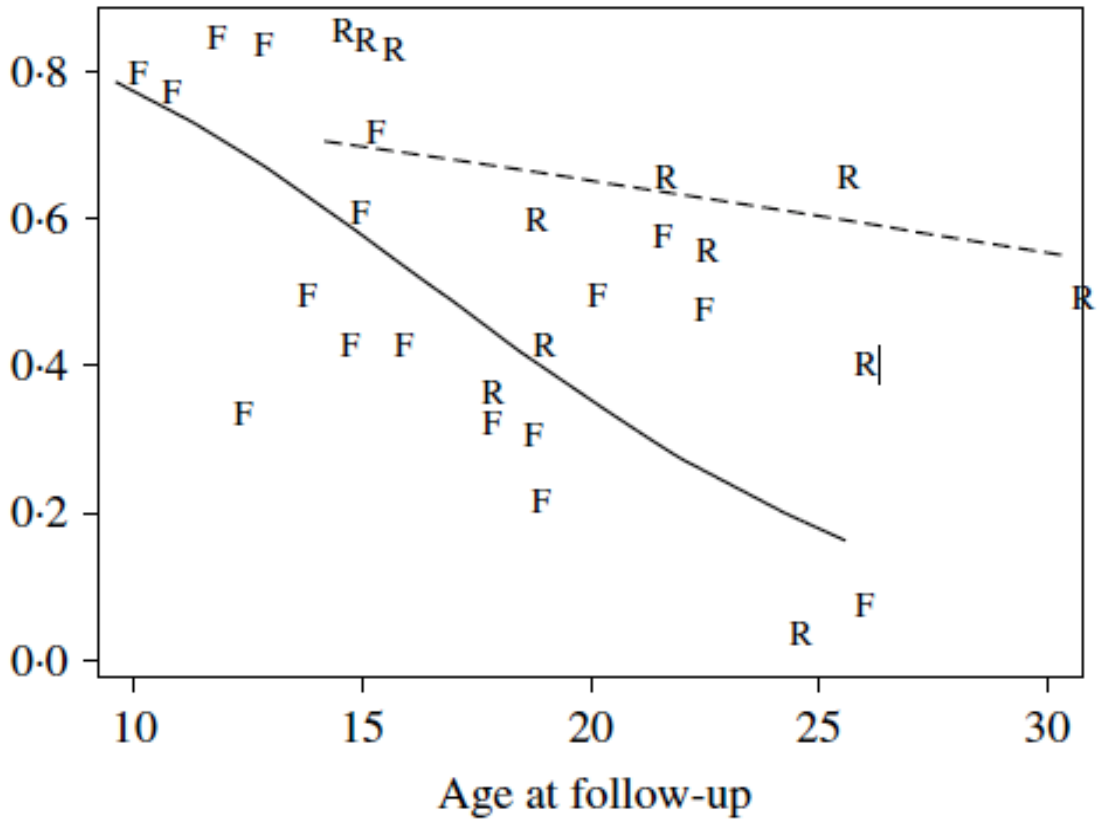
Figura 2 – Porcentagem de diagnóstico do TDAH em função da idade (extraído de Hill & Schoener, 1996)



Este trabalho teve forte colaboração para o pensamento já existente de que o TDAH era um transtorno praticamente restrito as fases iniciais da vida (Faraone et al., 2006). Entretanto, esses resultados se mostraram otimistas demais, possivelmente enviesados por problemas metodológicos dos estudos incluídos nesta revisão, destacando-se a falta de critérios operacionais na avaliação inicial. Após 10 anos, foi realizada uma nova metanálise incluindo outros estudos além de todos os que participaram do trabalho de Hill e Schoener (Faraone et al., 2006). Os principais achados deste trabalho foram que os sintomas diminuíam com a idade e que a persistência do TDAH poderia variar consideravelmente dependendo da definição dada para o mesmo, sendo desde 15% quando se utilizava todos

os critérios do DSM-IV, até 65% se fossem considerados os casos com o diagnóstico parcial acompanhados de prejuízo (Figura 3).

Figura 3 – Persistência do diagnóstico completo (F) e residual (R) do TDAH (extraído de Faraone et al., 2006)



(*a*) All studies; (*b*) excluding outliers. Predicted rate of persistence for full diagnoses (——) and residual diagnoses (– – –).

Quase uma década após a metanálise de Faraone, pouco se acrescentou em termos de conhecimento sobre o curso do TDAH e seus preditores. Outros estudos de seguimento mostraram taxas de persistência superiores às anteriormente mensuradas (Langley et al., 2010; Riddle et al., 2013), mas essas amostras ainda estão restritas à adolescência. Até o momento, poucos estudos de seguimento chegaram ao início da idade adulta com uma taxa de retenção maior que 50% (Borland & Heckman, 1976; Weiss & Hechtman, 1993; Mannuzza et al., 1998; Rasmussen & Gillberg., 2000;

Barkley et al., 2008; Biederman et al., 2011, 2012; Hinshaw et al., 2012), sendo que em três deles parte da amostra não completou 18 anos (Hinshaw et al., 2012; Biederman et al., 2011, 2012). Em apenas uma das amostras foram realizadas duas avaliações durante a idade adulta (Klein et al., 2012), período onde a maturação cerebral encontra-se mais completa. A Tabela 1 apresenta os estudos longitudinais que seguiram crianças com TDAH até a vida adulta, incluindo algumas limitações relevantes.

Além dos prospectivos, quatro estudos retrospectivos em amostras populacionais avaliaram a persistência do TDAH da infância para a vida adulta (Kessler et al., 2005; Lara et al., 2008; Ebejer et al., 2012; Barbaresi et al., 2013), sendo que os três primeiros avaliaram também preditores de persistência.

Considerando os estudos publicados até o momento, a idade permanece como um fator associado ao declínio durante a adolescência e pelo menos até o início da vida adulta (considerando a variação do diagnóstico da adolescência para o início da vida adulta). Alguns achados neuroanatômicos e neurofuncionais nos ajudam a entender este padrão sintomatológico. Observou-se através de um estudo longitudinal com crianças, onde foi utilizada a espessura cortical como medida de maturação cerebral, que indivíduos com TDAH apresentam uma maturação cortical mais lenta, e que no final da adolescência a maioria dos pacientes tenderia a alcançar o padrão maturacional correspondente aos indivíduos sem o transtorno (Shaw et al., 2007). Este achado sugere que o TDAH não é decorrente de um desvio do desenvolvimento típico, e sim de um atraso no

Tabela 1- Estudos prospectivos que seguiram crianças com TDAH até a vida adulta

Amostra			Persistência TDAH			
Local (referência)	**n inicial**	**Idade linha de base**	**14-18 anos[a]**	**21-25 anos[a]**	**41 anos[a]**	**Limitações relevantes**
Allentown (Borland & Heckman, 1976)	37	4-11	-	50%	-	A, C1, D, E
Nova Iorque (Klein et al., 2012)	207	6-12	22%	8%	22%	A, B, C1, D, E
Montreal (Weiss & Hechtman, 1993)	103	6-12	-	34%	-	A, C3, D, E
Gotemburgo (Rasmussen & Gillberg, 2000)	50	7	-	49%	-	A, B, D, E
Milwaukee (Barkley et al., 2008)	158	4-12	72%	58%	-	A, C3, D1
Boston (Biederman et al., 1996, 2011)	140	6-17	61%	35%	-	C1, D1, E, F
Boston (Biederman et al., 2006, 2012)	140	6-18	74%[b]	33%	-	C2, D1, F
Berkeley (Hinshaw et al., 2012)	140	6-12	69%	60%	-	C2, D, E, F

[A] Sem critérios operacionais para o TDAH em sua linha de base (pré-DSM-III).

[B] Critérios de seleção diferentes (a amostra de Nova Iorque excluiu Transtorno de Conduta, a de Gotemburgo possui maior parte dos seus indivíduos com comorbidades graves (Transtorno do Desenvolvimento Motor e/ou Retardo Mental).

[C1] Apenas meninos; [C2] Apenas meninas; [C3] Grande maioria de meninos (+-90%).

[D] Troca da fonte de informação: no início dos estudos a maioria das informações são oriundas de pais e professores, na vida adulta os pacientes fornecem os dados. Nos [D1] ocorreram entrevistas com os pacientes e com os familiares no seguimento.

[E] Avaliação limitada quanto à presença de comorbidades e outros possíveis preditores.

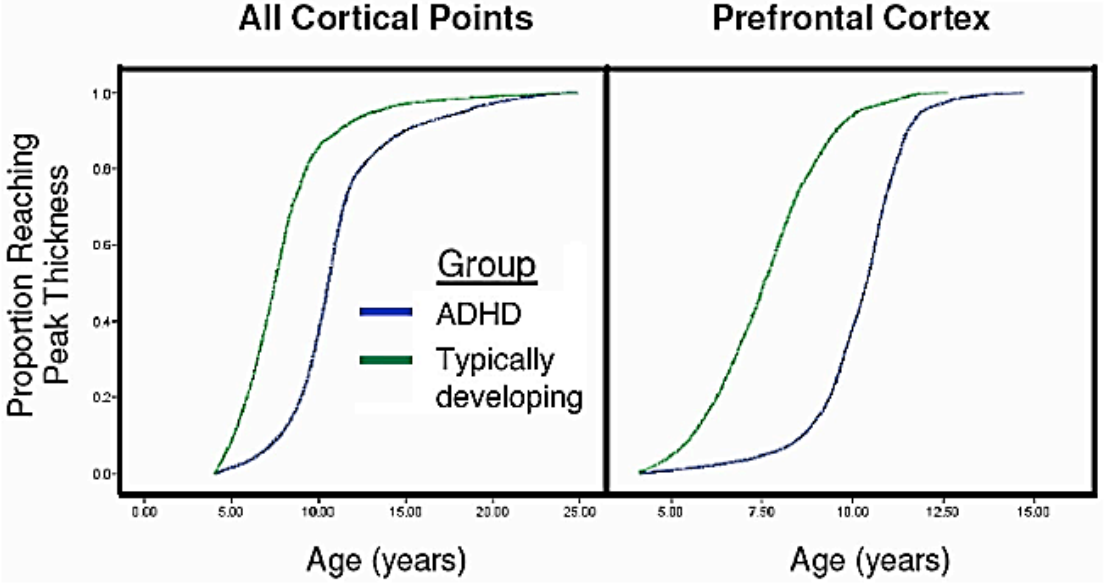
[F] Parte da amostra destes estudos não completou 18 anos.

[a] Idade média da amostra dentro desta faixa-etária.

[b] Esta taxa Inclui TDAH sublimiar (4 ou 5 sintomas com prejuízo).

processo de maturação cerebral, e corrobora com os achados oriundos dos estudos de seguimento com crianças acompanhadas até o início da vida adulta que evidenciam um padrão de maior intensidade de sintomas na infância e a sua atenuação gradual com o passar do tempo (Barkley et al., 2008; Biederman et al., 2011; Klein et al., 2012). Posteriormente, um estudo que examinou uma coorte de crianças com TDAH que foi acompanhada até a vida adulta, apontou para um córtex menos espesso nos indivíduos que persistiam com o transtorno, enquanto que os indivíduos que remitiram não tinham déficits significativos em relação aos controles (Proal et al., 2011). Este resultado reforçou a hipótese de que a melhora dos sintomas pode ser decorrente de uma maturação dos circuitos cerebrais. No mesmo ano, uma revisão sobre os efeitos da idade na maturação cerebral em indivíduos com TDAH, a idade mostrou um papel importante na maturação durante a infância e adolescência, mas não mais na vida adulta (Nakao et al., 2011). Além disso, também foi demonstrado que pacientes adultos com TDAH apresentam uma alteração na conectividade cortical a qual é diferente dos adultos normais e semelhante ao observado em crianças sem TDAH (Sato et al., 2012). Estes achados apontam para a associação do curso e da remissão dos sintomas do TDAH com a maturação cerebral, no entanto, deixam em aberto a possibilidade de remissão dos sintomas do TDAH na vida adulta, período do neurodesenvolvimento onde o processo de maturação cerebral encontra-se em estágio mais estável (Figura 4) (Shaw et al., 2007, 2012).

Figura 4 – Velocidade de maturação cortical em pacientes com TDAH e controles (extraído de Shaw et al., 2007).



Apenas um pequeno número dos estudos longitudinais investigaram outros preditores de persistência do TDAH (além da idade), e a maioria desses não consideraram uma ampla gama de fatores de risco. Os resultados dos estudos são em sua maioria heterogêneos e pouco pode-se dizer em relação a identificação de grupos com características capazes de predizer a persistência do TDAH até o início da vida adulta (Caye et al., submetido), e menos ainda a partir da vida adulta. Entre os achados uniformes encontram-se o subtipo combinado, que foi preditor de persistência em dois dos estudos populacionais retrospectivos existentes (Kessler et al., 2005 ; Lara et al., 2008), e gravidade do TDAH no baseline, que foi preditor nos mesmos 2 estudos anteriores e também em 2 coortes com baseline na infância (Barkley et al., 2008; Biederman et al., 2011). Quanto às comorbidades, os resultados são controversos e predomina a falta de associação, entretanto, quando houve associação, as comorbidades estiveram relacionadas com persistência do TDAH (Lara et al., 2008; Barkley

et al., 2008; Biederman et al., 2011). É importante colocar que a avaliação das comorbidades é restrita a poucos diagnósticos na ampla maioria dos estudos existentes. Em relação às possíveis diferenças quanto ao gênero, predominam os que não encontraram associação. Quando diferença foi encontrada, como ocorrido em estudo ainda restrito a adolescência, o declínio dos sintomas ocorreu de forma mais intensa nos meninos (Riddle et al., 2013). Outro ponto interessante quanto às diferenças devido ao gênero é que no estudo de Biederman et al., (2012) os domínios do TDAH tiveram curso similar nas meninas, contrastando com um outro estudo prévio dos mesmos pesquisadores, que em uma amostra de meninos observaram que os sintomas de hiperatividade e impulsividade tinham um declínio mais acentuado que os de desatenção (Biederman et al., 2000). Nos estudos de neuroimagem algumas diferenças entre os sexos são apontadas, normalmente com os homens tendo menos atividade em áreas relacionadas ao TDAH (Valera et al., 2010), bem como com menor volume estrutural, como no estudo de Onnink et al. (2013) que evidenciou que os homens possuem um menor volume do núcleo caudado, o qual é correlacionado com hiperatividade/impulsividade. Alguns autores afirmam que as possíveis diferenças nos padrões da atividade neuronal são pouco conhecidas devido aos pequeno número de estudos e ao tamanho das amostras, normalmente com poder estatístico insuficiente para detectar as diferenças entre os sexos (Valera et al., 2010; Shaw et al., 2012). Adversidades psicossociais e familiares durante a infância embora não tenham tido uma associação uniforme entre os estudos, também foram relacionados a persistência em alguns estudos (Lara et al., 2008; Biederman et al. 2011).

Talvez o ponto mais controverso quanto aos preditores de persistência do TDAH no período que vai da infância até o início da vida adulta seja o efeito do uso de estimulantes. Existem estudos que observaram que os pacientes que utilizaram estimulantes tiveram mais persistência dos sintomas do TDAH (Kessler et al., 2005) e outros em que o uso dos medicamentos não teve influência no curso do transtorno (Lara et al., 2009; Biederman et al., 2011). Por outro lado, os estudos de neuroimagem evidenciaram um efeito para a normalidade, onde pacientes que tinham feito uso de estimulantes tinham um padrão cerebral mais próximo dos indivíduos sem o transtorno (Nakao et al., 2011; Hart et al., 2012; Kasparek et al., 2013). No entanto, esse padrão não necessariamente estaria relacionado com remissão dos sintomas (Hoekzema et al., 2012). É importante colocar que quando examinamos o efeito do tratamento com estimulantes na persistência do TDAH, não estamos discutindo o seu estabelecido efeito benéfico em atenuar os sintomas do TDAH durante o uso do medicamento (Faraone et al., 2010; Castells et al., 2011; Rubia et al., 2013; Moriyama et al., 2013), bem como em diminuir os desfechos negativos a longo prazo (Barkley, 2008; McCarthy et al., 2012).

2.3. O curso do TDAH durante a vida adulta

Como verificado na seção anterior e na Tabela 1, ainda há lacunas no conhecimento sobre o curso e os preditores de persistência do TDAH da infância até o início da vida adulta. No entanto, existe ainda menos informação quanto ao comportamento do TDAH e dos seus domínios durante a vida adulta. Esse panorama é parcialmente explicado pelas dificuldades em estudar um transtorno neurodesenvolvimental durante o ciclo da vida. O

desafio fica aparente quando se planeja investigar questões associadas ao curso do TDAH na vida adulta, pois características inerentes a cada período do desenvolvimento podem tornar as amostras clínicas distintas entre si. Por exemplo, mesmo que estudos com amostras clínicas de crianças com metodologia adequada realizem uma segunda avaliação na vida adulta, é possível que devido a diferenças nas características gerais e no perfil das amostras, que esses estudos não sejam válidos para representar indivíduos diagnosticados com TDAH durante a vida adulta. Os principais pontos a ser considerados estão apresentados na Tabela 2 e no texto subsequente.

Tabela 2 – Perfil das amostras com TDAH conforme a idade

	Crianças	**Adultos**
Maturação cerebral	em andamento	≈ completa
Perfil de comorbidades	poucas comorbidades/ em formação	mais complexo/ ≈ completo
Gênero	homem > mulher	homem = mulher
Encaminhamento	pais e professores	auto-encaminhados
Fonte de informação	pais e professores	paciente
Queixa principal	hiperatividade	desatenção
Prevalência	5,3%	Alta (2,5-4,4%) para a taxa de persistência

Maturação cerebral: O declínio dos sintomas associado com a idade é amplamente aceito quando se trata do curso do TDAH em crianças e adolescentes (Biederman et al. 2000; Faraone et al. 2006), e esse comportamento costuma ser relacionado a maturação/neurodesenvolvimento cerebral (Shaw et al. 2007; Nakao et al. 2011; Proal et al., 2011; Cortese et al. 2013). Entretanto, como nos adultos esta maturação encontra-se em estágio mais avançado e estável, o curso dos sintomas durante a vida adulta pode ser diferente.

Perfil de comorbidades: é diferente nos 2 períodos da vida, enquanto que na infância o quadro é predominantemente composto por transtornos disruptivos, o perfil de comorbidades no adulto é mais complexo a partir da incidência de comorbidades que começam na adolescência e na vida adulta (McGough et al., 2005; Kessler et al., 2006). Além de gerarem um quadro clínico distinto, algumas comorbidades que costumam ter seu início durante ou após a adolescência quando associadas ao TDAH podem levar a um padrão cerebral diferente, como parece ocorrer com a depressão e com a dependência de nicotina (Onnink et al., 2013; Pagani et al., 2013). Essa situação também parece ocorrer com relevantes adversidades na vida do indivíduo, com possíveis repercussões na intensidade do quadro clínico e no curso dos sintomas do TDAH (Boecker et al., 2014).

Gênero: em amostras clinicas de crianças, os meninos superam as meninas numa proporção de até 6:1 (Gaub & Carlson, 1997; Graetz et al, 2005; Biederman & Faraone, 2004; Grevet et al., 2006). Esse panorama se reflete nos estudos de seguimento em TDAH com coortes mistas, onde todas possuem predomínio de meninos (Weiss et al., 1985; Rasmussen & Gillberg, 2000; Barkley et al., 2008), diminuindo a sua representatividade para adultos. É importante colocar, que em amostras populacionais as frequências são próximas de 1:1 para todas as idades (Gaub & Carlson, 1997; Das et al., 2012). Embora a maioria dos estudos de seguimento sobre a persistência do TDAH aponte que o declínio da prevalência do diagnóstico não é influenciado pelo gênero dos participantes, a diferença entre as proporções masculino/feminino em amostras clínicas na infância e na vida adulta permanece pouco esclarecida.

Quadro clínico e queixa principal: durante a adolescência, os sintomas de hiperatividade/impulsividade tendem a ter um declínio acentuado, enquanto que os sintomas de desatenção mantem um curso mais estável, e normalmente são o domínio com maior número de sintomas no adulto. Com isso, além do motivo principal para a busca por atendimento na infância (hiperatividade/impulsividade) ser diferente dos adultos (desatenção) (Biederman & Faraone, 2004; Volkow & Swanson, 2013), a apresentação do quadro sintomatológico do TDAH também é bastante distinta, modificando o perfil das amostras.

Fonte de encaminhamento e de informação: enquanto crianças chegam para atendimento encaminhadas por pais e/ou professores, normalmente a partir de observações do prejuízo ocasionado pelo comportamento hiperativo/ impulsivo; no caso dos adultos, eles costumam buscar atendimento por conta própria, com queixas associadas com dificuldades na realização de tarefas decorrentes da desatenção, por exemplo, manter compromissos, cumprimento de prazos, ou de focar em uma única tarefa (Weiss et al., 1993; Mannuzza et al., 1998; Volkow & Swanson, 2013). Esse ponto está associado a um outro problema, a fonte principal de informação para o diagnóstico também é diferente. Nas crianças, os pais e professores costumam ser quem nota e descreve o prejuízo pelos sintomas do TDAH, enquanto que nos adultos os relatos são provenientes dos próprios pacientes. Essa mudança costuma dificultar a comparação entre as medidas na linha de base e de seguimento, e pode gerar diferenças relevantes nas taxas de persistência do TDAH devido o viés de observação de cada fonte (Barkley et al., 2008; Klein et al., 2012).

Prevalência: a prevalência do TDAH na infância é estimada em 5.3% (Polanczyk et al., 2007) e segundo os estudos de seguimento apenas 15% das crianças acompanhadas até a idade adulta permanecem com o diagnóstico de TDAH (Faraone et al., 2006). Considerando que 15% da população de crianças persistam com o diagnóstico na vida adulta, teríamos uma prevalência de TDAH em torno de 0.8% em adultos, o que difere consideravelmente das taxas nos estudos populacionais que variam entre 2,5-4,4% (Kessler et al., 2006; Fayyad et al., 2007; Simon et al., 2009). É possível que parte desta lacuna entre as porcentagens ocorra devido ao fato de que um grupo de pacientes com TDAH na vida adulta tenha um transtorno com um perfil distinto das crianças incluídas nos estudos de seguimento que foram até a vida adulta. O aumento da demanda cognitiva e emocional, bem como a incidência de novas comorbidades (Kessler et al., 2007; Barkley et al., 2008; Halperin et al., 2012) podem gerar uma carga inexistente na infância, e ocasionar um padrão sintomatológico e de prejuízo que antes era inaparente.

Em suma, questões relacionadas com o neurodesenvolvimento do cérebro e a história natural do indivíduo com TDAH, associadas com a incidência de comorbidades e adversidades durante a adolescência podem ocasionar amostras clínicas diferentes em função da faixa-etária envolvida. O TDAH parece estar associado a diferentes padrões de prejuízo em cada fase da vida. Enquanto as crianças com TDAH frequentemente apresentam problemas com a escola, e comorbidades como conduta e transtorno opositor desafiante, os adolescentes podem estar em risco para dependência de substâncias, e os adultos acumularem outros resultados negativos nos contextos de trabalho, relações familiares e diferentes padrões de

comorbidade. Embora estas diferenças entre amostras de crianças e adultos com TDAH possam descrever a trajetória de desenvolvimento da doença, é possível especular que alguns pacientes que procuram tratamento na idade adulta (apesar de terem sintomas desde a infância) possam não ser incluídos em estudos de seguimento com amostras clínicas a partir da infância. Os próximos capítulos da Tese buscam abordar essas questões, sem, no entanto esgotá-las. Novos questionamentos surgem a partir dos resultados e discussão do trabalho.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é investigar em pacientes adultos o curso do TDAH sete anos após o diagnóstico e analisar a sua relação com características sociais e psiquiátricas na avaliação inicial.

3.2. Objetivos específicos

- Investigar a frequência de persistência e perda do diagnóstico do TDAH durante a vida adulta, sete anos após a avaliação inicial (Artigo 1);
- Avaliar fatores associados à persistência e perda do diagnóstico (Artigo 1);
- Estudar a possibilidade de remissão completa do TDAH na vida adulta (Artigo 1);
- Verificar se há diferenças quanto ao comportamento dos dois domínios do TDAH (desatenção e hiperatividade/impulsividade) após o início da vida adulta, bem como os fatores que influenciam o curso de cada um (Artigo 2);
- Avaliar se os achados oriundos dos estudos de seguimento iniciados na infância são replicados quando se analisa uma amostra a partir da vida adulta (Artigos 1 e 2).

4. ASPECTOS ÉTICOS

A avaliação inicial foi desenvolvida de acordo com a declaração de Helsinki e está aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob o número (GPPG) 01-321. O estudo de seguimento e o seu protocolo de avaliação está aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob o número (GPPG) 100-358. Os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido na entrada no estudo. Caso durante a avaliação seja observada a necessidade de tratamento psiquiátrico que não esteja ocorrendo com o paciente, este será orientado a respeito dos seus sintomas e esforços serão feitos no sentido de encaminhá-lo para um serviço na comunidade.

5.1. ARTIGO #1

Artigo aceito para publicação no periódico *Psychological Medicine*

Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study

R. G. Karam[1,3], V. Breda[1,3], F. A. Picon[1,3,4], D. L. Rovaris[1,2], M. M. Victor[1,3], C. A. I. Salgado[1,3], E. S. Vitola[1,3], K. L. Silva[1,3], P. O. Guimarães-da-Silva[1,3], N. R. Mota[1,2], A. Caye[1], P. Belmonte-de-Abreu[1,3], L. A. Rohde[1,3,4], E. H. Grevet[1,3] and C. H. D. Bau[1,2]*

[1]ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

[2]Department of Genetics, Instituto de Biociências, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

[3]Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

[4]National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil

*Address for correspondence: Dr. Claiton Bau, Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre 91501-970, RS, Brazil.

(Email: claiton.bau@ufrgs.br)

ABSTRACT

Background: Course and predictors of persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults are still largely unknown. Neurobiological and clinical differences between child and adult ADHD raise the need for follow-up studies of patients diagnosed during adulthood. This study investigates predictors of ADHD persistence and the possibility of full remission 7 years after baseline assessment.

Methods: The authors conducted a 7-year follow-up study of adults with ADHD (n = 344, mean age of 34.1 years, 49.9% males). Variables from different domains (social demographics, comorbidities, temperament, medication status and ADHD measures) were explored with intent to find potential predictors of ADHD persistence.

Results: Retention rate was 66% (n = 227). Approximately a third of the sample (n = 70, 30.2%) did not maintain ADHD criteria and 28 (12.4%) presented full remission (< 4 symptoms), independently of changes in comorbidity or cognitive demand profiles. Baseline predictors of diagnostic persistence were higher number of inattention symptoms [odds ratio (OR) 8.05, 95% confidence interval (CI) 2.54-25.45, p < 0.001], number of hyperactivity/impulsivity symptoms (OR 1.18, 95% CI 1.04-1.34, p = 0.01], oppositional defiant disorder (OR 3.12, 95% CI 1.20-8.11, p = 0.02), and social phobia (OR 3.59, 95% CI 1.12-11.47, p = 0.03).

Conclusions: Despite the stage of brain maturation in adults suggests stability, approximately one third of the sample did not keep full DSM-IV diagnosis at follow-up, regardless if at early, middle or older adulthood. Although full remission is less common than in childhood, it should be

considered as a possible outcome among adults.

KEYWORDS: attention, hyperactivity, adults, longitudinal study, prospective, comorbidity, predictors, diagnosis.

INTRODUCTION

The knowledge on the course of disorders across the lifespan is essential for planning accurate clinical approaches. Few clinical longitudinal studies followed-up children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) until adulthood (Faraone *et al.* 2006), and only five of them retained at least 50% of the original sample (Weiss *et al.* 1985; Mannuzza *et al.* 1998; Rasmussen & Gillberg, 2000; Barkley *et al.* 2008; Biederman *et al.* 2011). Even less information is available on the course of patients diagnosed with full ADHD after brain maturation, since only one follow-up study evaluated patients in two time points during adulthood (Klein *et al.* 2012). The authors followed 135 boys with ADHD assessing the cohort 3 times, two of these in adulthood (mean age: 25 and 41 years) and found an increase of ADHD persistence rates from first to second evaluation in adulthood (7.4% to 22%). They attribute this increase to greater awareness due to wide media coverage (Klein *et al.* 2012). There is, as far as we know, only one population-based, epidemiologic study of ADHD across the lifespan (Barbaresi *et al.* 2013). Despite the fact that the authors have performed the diagnosis of ADHD during childhood based on retrospective assessments, the study has the strength of assessing all individuals in a birth cohort. Unfortunately, the authors did not analyze potential predictive factors for ADHD persistence into adulthood and did not evaluate patients more than once. Therefore, due to a scarcity of ADHD follow-up studies during adulthood, several data for understanding the disorder in this age group are missing, including persistence rates over time and the possibility of remission.

The substantial differences between the characteristics of children and adults with ADHD bring doubts if clinical follow-up samples that start in childhood are adequate to investigate the course of ADHD among patients that seek for treatment during adulthood. In regard to these differences there are at least 6 issues: (1) type of referral and source of information in child and adult samples are different (parents and teachers for children vs. self-referral for adults) which might imply different clinical and biological characteristics between the two age groups (Weiss *et al.* 1985; Mannuzza *et al.* 1998; Barkley *et al.* 2008); (2) gender ratio in clinical samples tends to differ, while boys have a much higher prevalence than girls in childhood, this difference practically disappears in adults (Gaub & Carlson, 1997; Biederman & Faraone, 2004; Grevet *et al.* 2006); (3) the age dependent decline of symptoms, although widely accepted for children and adolescents (Biederman *et al.* 2000; Faraone *et al.* 2006), might be less relevant during adulthood, considering the more advanced stage of brain maturation (Shaw *et al.* 2007; Nakao *et al.* 2011; Hoekzema *et al.* 2012; Cortese *et al.* 2013); (4) the main complaint in childhood is hyperactivity / impulsivity, while for adults referred to ADHD clinics it is inattention and executive dysfunction, commonly associated with periods of higher cognitive demand (Biederman & Faraone, 2004; Volkow & Swanson, 2013); (5) the profile of comorbidities tend to be quite distinct, whereas in childhood disruptive behaviors represent the most prevalent comorbidities, the adult profile is more complex and largely influenced by adolescent- and adult-onset psychiatric disorders (McGough *et al.* 2005). (6) the prevalence of ADHD in childhood is estimated as 5.3% (Polanczyk *et al*. 2007) and only 15% of children followed into adulthood remains with full

ADHD diagnosis (Faraone *et al.* 2006), therefore considering prevalence rates reported in adults of 2.5-4.4% (Kessler *et al.* 2006; Simon *et al.* 2009), there is a clear inconsistency between the two estimates (i.e. 5.3% X 0.15 = 0.8% instead of 2.5-4.4%). Although these differences between child and adult ADHD might describe the developmental trajectory of the disorder, it is possible to speculate that some patients seeking treatment during adulthood (though having symptoms since childhood) might not be included in follow-up studies starting at childhood.

The present seven-year follow-up study addresses the rates and predictors of ADHD persistence or remission among individuals searching for treatment during adulthood at a wide age range.

METHODS

PROBANDS

This is a prospective follow-up study of adults with ADHD. This study is part of the Porto Alegre cohort of adults with ADHD. Patients were recruited in the ADHD Outpatient Program – Adult division at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), which is the teaching hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. The inclusion criteria at baseline assessment were (1) Native-Brazilian of European descent, (2) age 18 years or older, (3) fulfillment of diagnostic criteria for ADHD *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - DSM-IV)*, both currently and during childhood. Exclusion criteria were the presence of (1) evidence of clinically

significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma), (2) current or past history of psychosis, (3) estimated intelligence quotient (IQ) ≤ 70 (Kaplan *et al.* 1991).

The study flowchart is shown in Fig.1. The individuals in this study had their first evaluation in the ADHD outpatient clinic between 2003 and 2007. This baseline sample includes 344 adults with all ADHD subtypes (combined type=55.9%, inattentive type=38.3%, hyperactive-impulsive type=5.8%). Subjects' age ranged from 18 to 68 years (mean age=34.1, S.D.=10.9); with average IQ (mean full-scale IQ=100.9, S.D.=8.38), predominantly from middle-class families (mean family income was 14.16, S.D.=29.47 Brazilian monthly minimum wages, as multiples of the equivalent to ~290 US$); and 49.9% were males. Previous studies have provided a more detailed phenotypic characterization of the sample, in terms of comorbidity (Grevet *et al.* 2006; Vitola *et al.* 2012) and response to treatment (Victor *et al.* 2009). The study was approved by the institutional review board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participants were fully informed of study procedures and provided signed consent.

BASELINE ASSESSMENT

All diagnoses followed a 3-step procedure: (1) clinical interview; (2) structured interviews (Mercadante *et al.* 1995; First *et al.* 1998; Sheehan *et al.* 1998); (3) review of diagnosis in a clinical committee, as already described (Grevet *et al.* 2006). The interviewers in this research were psychiatrists extensively trained in the application of this research protocol.

ADHD diagnosis

The diagnosis of ADHD followed DSM-IV criteria using the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante *et al.* 1995), in which questions about symptoms originally used for children were adapted for adults (Grevet *et al.* 2005). Subjects needed to fulfill DSM-IV criteria for ADHD with the exception of age-of-onset of impairment (Karam *et al.* 2009; Kieling *et al.* 2010; Polanczyk *et al.* 2010). The inter-rater reliability Kappa coefficients for the K-SADS-E ADHD diagnosis and subtypes during childhood and adulthood were all above 0.9 (Grevet *et al.* 2005). The impairment measures used in this study for assessing DSM-IV criterion C were the specific questions from the K-SADS-E, as well as Barkley's problem areas scale (self-report form), which addresses the impairment due to current symptoms listed in the DSM-IV diagnostic criteria (Barkley & Murphy, 1998). The subset of the Barkley's scale used asks patients to report how often their symptoms interfere in ten areas of life activities.

Comorbidities

The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) was carried out to evaluate most comorbid psychiatric disorders (First *et al.* 1998). The diagnosis of oppositional defiant disorder was performed with K-SADS-E (Mercadante *et al.* 1995) and of conduct and anti-social personality disorder by the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan *et al.* 1998).

Other measures

Temperament and character dimension scores were assessed by Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI), version 9 (Cloninger & Svrakic, 1993). The vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) (Wechsler, 1981) were used to evaluate the cognitive performance. The research protocol also included assessment of demographic and education data, medical history and social problems. The complete baseline evaluation process lasted for at least four weekly sessions.

PHARMACOLOGICAL INTERVENTION

After the baseline assessment, all subjects were invited to participate in a naturalistic study with immediate-release methylphenidate (MPH-IR). This drug was selected because it is freely available in the Brazilian public health care system. The treatment protocol was designed following Brazilian guidelines (Mattos *et al.* 2006) for ADHD treatment that are very similar to the worldwide practice (Nutt *et al.* 2007). A detailed description of this part of the study can be found in Victor *et al.* (2009, 2014). Each subject who participated remained around six months in the ADHD Outpatient Program and then was referred to other facilities of the health care system (public or private).

FOLLOW-UP ASSESSMENT

All patients assessed between 2003 and 2007 were eligible to follow-up. The procedure designed to contact patients and invite them to a new assessment was performed in up to 4 steps of attempts: (1) 6 phone calls on different days and times - 197 patients contacted; (2) Internet search by social medias, email, and search engines - 29 patients contacted; (3) Letter to patient's address - 24 patients contacted the program after receiving the letter; (4) Visit to patient's address when they received the letter but didn't contact the program - 10 patients contacted. If the 4 steps failed, the subject was considered not traceable and lost to follow-up. Subjects known to have died were considered as followed for the calculation of retention rate.

All patients were interviewed at follow-up by trained psychiatrists (V.B., F.A.P, E.V., and R.G.K) with experience in ADHD and blind to baseline data. All interviews were discussed with R.G.K. If doubts remained, cases were discussed in committee chaired by E.H.G. Five of 225 followed-up subjects were living at long distance and could not be interviewed face-to-face but could be evaluated through telephone or Skype. Each interview required about two hours to be completed.

The procedure and instruments used in the follow-up assessment were similar to those used in the baseline, with the differences that the sociodemographic questionnaire was simplified. Information about the duration of ADHD medication use (months) was collected using an adherence questionnaire.

ATTRITION ANALYSIS

Retention rate at follow-up was 66% (225 out of the 344 patients assessed at baseline were reassessed at follow-up, and 2 are known to have died, totaling 227). Among the 34% of individuals that were not assessed at follow-up, the majority (24.6% or 84 patients) was not traceable and therefore could not receive the invitation to participate. The lack of traceability may be substantially ascribed to the fact that the service of telephone “portability” (possibility to keep the same telephone number after changing telephone provider) was not available in Brazil before 2008. At the same time, there was a trend towards the cancellation of previously omnipresent landline numbers. Therefore, a substantial fraction of telephone number information in our sample was lost.

The remaining 33 individuals (9%) were located but for different reasons could not be assessed. Six patients verbalized not wanting to participate and requested withdrawal from the study and from now on are considered as definitive dropouts. Of the remaining, 12 patients agreed to participate, but missed at least three scheduled appointments (6 of these patients lived in another city); 6 agreed to participate, but contact was lost before assessment; only family members could be contacted for 5 patients: four of them left the country – we attempted to contact them by email without response, and 1 patient was living in an isolated hippie community and could not be contacted; 3 patients said they were interested in participating, but could not define a time for appointment before the end of this part of the study; 1 patient had a severe kidney disease that precluded his participation.

Descriptive baseline characteristics of patients approached are given in Table 1.

The comparison between assessed and not assessed individuals (irrespectively of reason) showed that both groups are similar regarding number of symptoms, comorbidity profile and sociodemographic characteristics. However, significant effects of age and IQ were found (Table 2). Patients in the older quartile (42 to 68 years old) were significantly more assessed [odds ratio (OR) 3.03, 95% confidence interval (CI) 1.32-6.93, p=0.009), as well as patients with higher IQ scores (OR 5.26, 95% CI 2.29-12.06, p<0.001).

OUTCOME MEASURES

Most of the sample discontinued medication use between baseline and follow-up assessments. At least 72 hours of washout was requested for patients that were using ADHD medication when contacted to follow-up. The evaluation of ADHD symptoms at follow-up focused on clinical status while not on medication use, considering all periods without ADHD medication in the last 6 months.

The study focused on rates and predictors of diagnostic status at follow-up. The group that lost diagnostic status was subdivided as subthreshold (4 or 5 symptoms at inattention and/or hyperactivity/impulsivity domains; subjects may have less than 4 symptoms in one of the domains) and remitters (less than 4 symptoms at inattention and hyperactivity/impulsivity domains).

STATISTICAL ANALYSIS

Three-step regression analyses were applied to evaluate predictors of attrition and ADHD diagnosis persistence. For all regression models, a first step individually evaluated several variables from different domains [social demographics, comorbidities, temperament, medication status, ADHD measures (Table 1), plus months of treatment and follow-up time – the last two variables were not included in the attrition analysis]. Variables with p-values less than 0.15 entered in the multiple logistic regression models (second step). We included comorbidities in the multiple logistic models when they had a frequency higher than 10% in our assessed sample. These approaches were adopted to avoid saturated models. Using a forward procedure, we obtained the final model for each outcome (third step). The linear relationships between continuous variables and binary outcomes were tested after the final analyses. When the relationship was not linear, variables were categorized according to quartiles.

Secondary statistical analyses were carried out to characterize individuals with full remission (< 4 symptoms) at follow-up. Since it might be argued that full remission could be a consequence of the remission of comorbidities, specific analyses were carried out for this group of individuals. Fisher's exact test was used to compare changes in comorbidities frequencies and other demands (marital status and occupation) at the follow-up between individuals who remitted or not.

We also assessed the variation (Δ) between the KSADS and SNAP-IV scores at baseline minus at follow-up using forward linear regression, in order

to compare the results of the categorical analysis with those from continuous scores attributed by the psychiatrist (KSADS) or patient's self report (SNAP-IV). The criteria for inclusion of covariates were the same as in the main analyses. All analyses were performed with the software SPSS 18.0 with the significance level set at 0.05.

RESULTS

ADHD PERSISTENCE AT FOLLOW-UP

The average follow-up time (time between baseline and follow-up assessment) was 7.28 years (S.D.=1.53). At follow-up, the mean age of reassessed patients was 42 years (S.D.=11.10), and the proportion of males was 48%. The majority of these patients (n=157, 69.8%) continued to meet DSM-IV criteria (combined, inattentive and hyperactive-impulsive types), 40 patients (17.8%) changed to subthreshold ADHD. Of these, 33 patients (82.5%) had impairment at 2 or more settings, and 5 (12.5%) had impairment at one setting (DSM-IV criterion C). One group of 28 patients (12.4%) had less than 4 symptoms (remitters), and only two of them had impairment at two settings.

PREDICTORS OF ADHD DIAGNOSIS PERSISTENCE AT FOLLOW-UP (DSM-IV)

All variables listed in Table 1 plus months of treatment and follow-up time were tested for possible inclusion in regression model if associated with persistence at $p<0.15$. Most of them did not fulfill this criterion. Impairment at

Barkley problem areas and novelty seeking scores (respective p-values of 0.005 and 0.14 in the bivariate analyses) were included in the initial multiple logistic regression model but did not remain significant in the final model. Table 3 shows the final logistic regression model evaluating persistence at follow-up. Four variables were significant: higher number of inattention symptoms (9 symptoms) (OR 8.05, 95% CI 2.54-25.45, p<0.001), number of hyperactivity/impulsivity symptoms (OR 1.18, 95% CI 1.04-1.34, p=0.01], oppositional defiant disorder at baseline (OR 3.12, 95% CI 1.20-8.11, p=0.02), and social phobia (OR 3.59, 95% CI 1.12-11.47, p=0.03).

SECONDARY ANALYSES

Full remission

The group of ADHD remitters did not present more remission from comorbidities or changes in work/academic or marital status at follow-up than the group of non-remitters. No significant difference was found between these groups for major depressive disorder (Figure 2A), bipolar disorder (Figure 2B), social phobia (Figure 2D), generalized anxiety disorder (Figure 2E), presence of any comorbidity (Figure 2F), occupation (Figure 2G) and marital status (Figure 2H). There was a trend for lower rates of oppositional defiant disorder among remitters (p=0.05), but this difference did not remain significant after Bonferroni Post Hoc analysis (Figure 2C).

Analyses with continuous outcomes

We performed a linear regression analysis where the outcome variable was the variation (Δ) between the K-SADS-E scores at baseline minus at

follow-up. The significant predictors in the final model were higher total number of ADHD symptoms at baseline (b=0.38, p<0.001), oppositional defiant disorder at baseline (b=-1.31, p=0.009), and novelty seeking (b=-0.07, p=0.04).

In order to verify if patient self-rating of symptoms follow the same pattern as the clinician assessments, we runned a linear regression analysis where the outcome variable was the Δ between SNAP-IV scores from baseline to follow-up. The significant predictors in the final model were higher total SNAP-IV scores at baseline (b=0.48, p<0.001), and oppositional defiant disorder at baseline (b=-4.64, p=0.001).

The percent decrease in ADHD symptoms as measured by K-SADS-E [21.3%, from 13.06 (S.D.=2.89) at baseline to 10.28 (S.D.=3.80) at follow-up] and SNAP-IV [18.2%, from 29.96 (S.D.=9.09) at baseline to 24.51 (S.D.=9.93) at follow-up] was very similar, and the correlation coefficient of both variations (Δ) was 0.58 (p<0.001).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first follow-up study of ADHD that assessed a clinical sample of patients searching for treatment during adulthood. Differently from child and adolescence ADHD (Biederman *et al.* 2000; Faraone *et al.* 2006; Monuteaux *et al.* 2010), age of subjects at baseline was not a significant predictor of loss of diagnosis among adults. However, contrary to what might be expected considering the optimal

developmental period for brain maturation (Hoekzema *et al.* 2012; Shaw *et al.* 2012), approximately one third of the sample in this study did not maintain full DSM-IV diagnosis at follow-up, and even complete remission (less than four symptoms) was present in 12.4% of the sample. Higher number of inattention symptoms, number of hyperactivity/impulsivity symptoms, oppositional defiant disorder and social phobia were associated with persistence of ADHD diagnosis seven years after first assessment.

Regarding the unexpected presence of full ADHD remission after brain maturation, at least two hypotheses could be raised. First, it should be considered that age, strongly associated with decline of ADHD symptoms at childhood and adolescence (Biederman *et al.* 2000; Faraone *et al.* 2006; Ramtekkar *et al*. 2010; Barbaresi *et al.* 2013), could present a residual effect in adults, mainly in early adulthood. However, our analyses in a wide range of age (18-68 years) show that after eighteen years the patients' age did not influence the rates of ADHD persistence. This result is in agreement with previous neuroimaging findings (Nakao *et al.* 2011; Hoekzema *et al.* 2012; Shaw *et al.* 2012) pointing to absence of age effect in the decline of ADHD symptoms in adulthood. Second, it might be suggested that complete ADHD remission in these adult patients might be influenced either by the remission of comorbidities or by a lower cognitive demand at the time of follow-up compared to the circumstances in the first assessment. Since remitters and non-remitters did not differ on any measurements (Figure 2), our data supports the argument that there is indeed a group with real ADHD remission at adulthood.

The evaluation of baseline characteristics as possible predictors of persistence or loss of ADHD diagnosis considered a less stringent but more formal threshold of 6 symptoms at follow-up. Higher number of ADHD symptoms at first assessment was associated with persistence, in line with results from previous studies (Kessler *et al*. 2005; Lara *et al*. 2009). Another significant predictor of ADHD persistence was oppositional defiant disorder diagnosis, extending to adulthood a reported predictor of persistence from childhood studies (Barkley *et al.* 2008; Lara *et al.* 2009; Biederman *et al.* 2011; Riddle *et al.* 2013). This represents further evidence to a long lasting influence of oppositional defiant disorder in ADHD persistence and it is in line with data pointing that different circuitries may be dysfunctional in patients with ADHD that also present emotional dysregulation / irritability (Cubillo *et al.* 2012). Such neurobiological mechanisms and related clinical features could be further impairing the possibility of clinical improvement.

We are unaware of previous evidence pointing social phobia as a predictor of ADHD persistence, although there is evidence that anxiety disorders as a group may have an effect in persistence (Biederman *et al.* 2011). A possible reason for the lack of previous findings regarding social phobia might be the fact that only two studies included individual anxiety disorders among the comorbidities investigated (Barkley *et al.* 2008; Kessler *et al.* 2005). One of these studies verified significant effects only for generalized anxiety and posttraumatic stress disorders, but social phobia was slightly more frequent among persistent patients (Barkley *et al.* 2008). The other study did not find predictive effects for any comorbidity (Kessler *et al.* 2005). Another possible reason for the lack of association between social

phobia and persistence in childhood ADHD is the fact that a significant fraction of cases of social phobia starts during or after adolescence (Rosellini *et al.* 2013). Previous studies have suggested that both oppositional defiant disorder and social phobia may be related with a worse response to treatment as well as with some difficulty to engage in clinical interventions (Souery *et al.* 2007; Stringaris & Goodman, 2009; Victor *et al.* 2009). It should be pointed out that all patients underwent detailed and individualized interviews to fulfill evaluation protocols and received information about ADHD that could represent at least some degree of clinical intervention.

This investigation also provides relevant information about the lack of effect of several characteristics over persistence or remission. One issue is that duration (months) of treatment with MPH during follow-up did not influence the long-term course of ADHD symptoms. This is a disputed topic, since while some neuroimaging studies found that stimulant medication could have structural (Nakao *et al.* 2011) or activation (Hart *et al.* 2013) "normalizing" effects in brain areas related to ADHD, follow-up studies with children and adolescents (Biederman *et al.* 2011; Riddle *et al.* 2013) and a retrospective study in adults with ADHD (Lara *et al.* 2009) point to an absence of permanent clinical effects. Therefore, despite the clear therapeutic effect of current use of MPH in adults with ADHD (Castells *et al.* 2011; Moriyama *et al.* 2013), and preliminary evidence for positive long-term effects in neuroimaging (Nakao *et al.* 2011; Hart *et al.* 2013), MPH use does not seem to modify the ADHD symptomatology after discontinuity, independently of how long the patient was treated. Another issue refers to the time between baseline and follow-up assessments. Although it would be intuitive to think that patients

with a longer time between these assessments would have a higher probability to lose diagnosis, we could not detect such effect.

Some characteristics of this study should be considered when analyzing its contribution to the understanding of the course of ADHD among adults: (1) this is the first follow-up in a clinical sample of individuals diagnosed during adulthood; (2) the sample has relevant peculiarities which are unusual in previous follow-up studies as representative proportions of men and women and a wide comorbidity profile, allowing a broader picture of the disorder; (3) the fact that patients were interviewed face-to-face by trained psychiatrists assures the accuracy of diagnosis and measurements; and (4) this is the first study on the persistence of ADHD performed outside the U.S. and Europe, which has great importance for cultural external validity. Despite these previously described strengths, some limitations must be considered. Since our sample was of adults referred to an ADHD clinic, the generalizability of our findings for non-referred adults with ADHD in the community is uncertain. However, this design is appropriate to answer questions about adults with full DSM-IV ADHD who seek treatment for themselves, an especially relevant group of patients. In addition, we could not evaluate 34% of the original sample. Nevertheless, only two statistically significant differences emerged between assessed and not assessed patients and they did not have significant effects in any further analyses. Also, we did not follow a control group to compare ADHD symptoms course, nevertheless the emergence of ADHD diagnosis after brain maturation is not expected (Polanczyk *et al.* 2010). It could be argued that the relatively small proportion of subjects that lost ADHD diagnosis (30%) would limit the strength of the

findings. However, the fact that similar results were observed with the continuous analyses suggests the robustness of our findings. Finally, while this study had only one follow-up assessment, more evaluation points throughout adulthood and aging will be necessary to better understand the course of ADHD in adults.

In conclusion, a sizable proportion of patients with ADHD did not keep the diagnosis seven years after the first assessment, regardless if at early, middle or older adulthood. The information reported here on comorbidities and characteristics associated to persistence or remission shed light on the largely unexplored topic of course of ADHD during adulthood. Ultimately, they may be considered in the design of future neuroimaging and neuropsychological studies on the neurobiological mechanisms behind persistence and remission and hopefully lead to new treatment targets or approaches. A relevant clinical implication of these findings is that periodic evaluation of symptoms in adults with ADHD should be encouraged. This evaluation may be relevant both to the majority of patients that persist with ADHD diagnosis and therefore might continue medication use, as well as to remitters without significant symptoms and impairments that could stop using medications.

Acknowledgments: We thank the volunteers for their participation, which made this research possible and other members of the research team for help in the data collection process (A. G. Fischer, L. Nerung, N. O. Sousa, C. R. Garcia).

This research was supported in part by the following Brazilian government institutions: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Declaration of Interest: E.H.G. has been on the speakers' bureau and received travel awards from Shire to take part in one scientific meeting in the last three years. P.BdeA. is on the speakers' bureau or is a consultant for Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Cristália and Shire in the past three years. L.A.R. has been on the speakers' bureau/advisory board and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. 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: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

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

Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK (2013). Mortality, ADHD, and Psychosocial Adversity in Adults With Childhood ADHD: A Prospective Study. *Pediatrics* **131**, 637–644.

Barkley RA, Murphy KR (1998). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*, 2nd edn. Guilford Press: New York, NY.

Barkley RA, Murphy KR, Fischer M (2008). *ADHD in Adults: What the science says*. Guilford Press: New York, NY.

Biederman J, Faraone SV (2004). The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatric Clinics of North America* **27**, 225–232.

Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry* **157**, 816–818.

Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV (2011). Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research* **45**, 150–155.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M (2011). Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs* **25**, 157–169.

Cloninger CR, Svrakic DM (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry* **50**, 975-990.

Cortese S, Imperati D, Zhou J, Proal E, Klein RG, Mannuzza S, Ramos-Olazagasti MA, Milham MP, Kelly C, Castellanos FX (2013). White Matter Alterations at 33-Year Follow-Up in Adults with Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* **74**, 591-598.

Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* **48**, 194-215.

Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* **36**,159–165.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J (1998). *Structured Clinical*

Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute: New York, NY.

Gaub M, Carlson CL (1997). Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **36**, 1036–1045.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P (2006). Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention–deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **256**, 311–319.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-De-Abreu P (2005). Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **63**, 307–310.

Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K (2013). Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* **70**, 185-198.

Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte Fernández V, Picado M, Bosch R, Soliva JC, Rovira M, Vives Y, Bulbena A, Tobeña A, Casas M, Vilarroya O (2012). Laminar Thickness Alterations in the Fronto-Parietal Cortical Mantle of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE* **7**, e48286.

Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*, Manual. The Psychological Corporation: San Antonio, TX.

Karam RG, Bau CH, Salgado CA, Kalil KL, Victor MM, Sousa NO, Vitola ES, Picon FA, Zeni GD, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P, Grevet EH (2009). Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. *Journal of Psychiatric Research* **43**, 697–701.

Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, Greenhill LL, Jaeger S, Secnik K, Spencer T, Ustün TB, Zaslavsky AM (2005). Patterns and Predictors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Persistence into Adulthood: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry* **57**, 1442–1451.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM (2006)**.** The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*; **163**, 716–723.

Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, Tannock R, Castellanos FX (2010). The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* **167**, 14-6.

Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX (2012). Clinical and Functional Outcome of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 33 Years Later. *Archives of General Psychiatry* **69**, 1295–1303.

Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, Demytteneare K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Lépine JP, Mora ME, Ormel J, Posada-Villa J, Sampson N (2009). Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry* **65**, 46–54.

Mattos P, Palmini A, Salgado CA, Segenreich D, Grevet E, Oliveira IR, Rohde LA, Romano M, Louzã M, Belmonte de Abreu P, Lima PP (2006). Brazilian consensus of specialists on the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* **28**, 50-60.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M (1998). Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* **155**, 493–498.

McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, Loo S (2005). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry* **162**, 1621–1627.

Mercadante MT, Asbahr F, Rosário MC, Ayres AM (1995). *K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica*. FMUSP: São Paulo, SP.

Monuteaux MC, Mick E, Faraone SV, Biederman J (2010). The influence of sex on the course and psychiatric correlates of ADHD from childhood to adolescence: A longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **51**, 233–241.

Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA (2013). Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD—a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums* **18**, 296–306.

Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D (2011). Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *American Journal of Psychiatry* **168**, 1154-1163.

Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D (2007). Evidence-based

guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* **21**, 10-41.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* **164,** 942–948.

Polanczyk G, Caspi A, Houts R, Kollins SH, Rohde LA, Moffitt TE (2010). Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **49**, 210-216.

Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD (2010). Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **49**, 217–228.

Rasmussen P, Gillberg C (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **39**, 1424–1431.

Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, Yenokyan G, Greenhill L, Abikoff H, Vitiello B, Wigal T, McCracken JT, Kollins SH, Murray DW, Wigal S, Kastelic E, McGough JJ, dos Reis S, Bauzó-Rosario A, Stehli A, Posner K (2013). The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-Year Follow-Up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **52**, 264–278.

Rosellini AJ, Rutter LA, Bourgeois ML (2013). The Relevance of Age of Onset to the Psychopathology of Social Phobia. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* **35**, 356–365.

Shaw P, Eckstrand K, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**, 19649-19654.

Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D (2012). Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* **72**, 191–197.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* **59**(Suppl 20), 22–33.

Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I (2009). Prevalence and

correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* **194**, 204–211.

Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J (2007). Group for the Study of Resistant Depression: Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* **68**, 1062-1070.

Stringaris A, Goodman R (2009). Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **48**, 404–412.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Karam RG, Vitola ES, Picon FA, Zeni GD, Contini V, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH (2009). Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **29**, 614–616.

Victor MM, Rovaris DL, Salgado CA, Silva KL, Karam RG, Vitola ES, Picon FA, Contini V, Guimarães-da-Silva PO, Blaya-Rocha P, Belmonte-de-Abreu PS, Rohde LA, Grevet EH, Bau CH (2014). Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **34**, 212-217.

Vitola ES, Salgado CA, Silva KL, Karam RG, Victor MM, Mota NR, Contini V, Picon FA, Guimarães-da-Silva PO, Giordani RS, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH, Grevet EH (2012). The role of a lifetime history of oppositional defiant and conduct disorders in adults with ADHD: implications for clinical practice. *CNS Spectrums* **17**, 94–99.

Volkow ND, Swanson JM (2013). Clinical practice: Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *New England Journal of Medicine* **369**, 1935-1944.

Wechsler D (1981). *WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised,* Manual. The Psychological Corporation: New York, NY.

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T (1985). Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* **24**, 211–220.

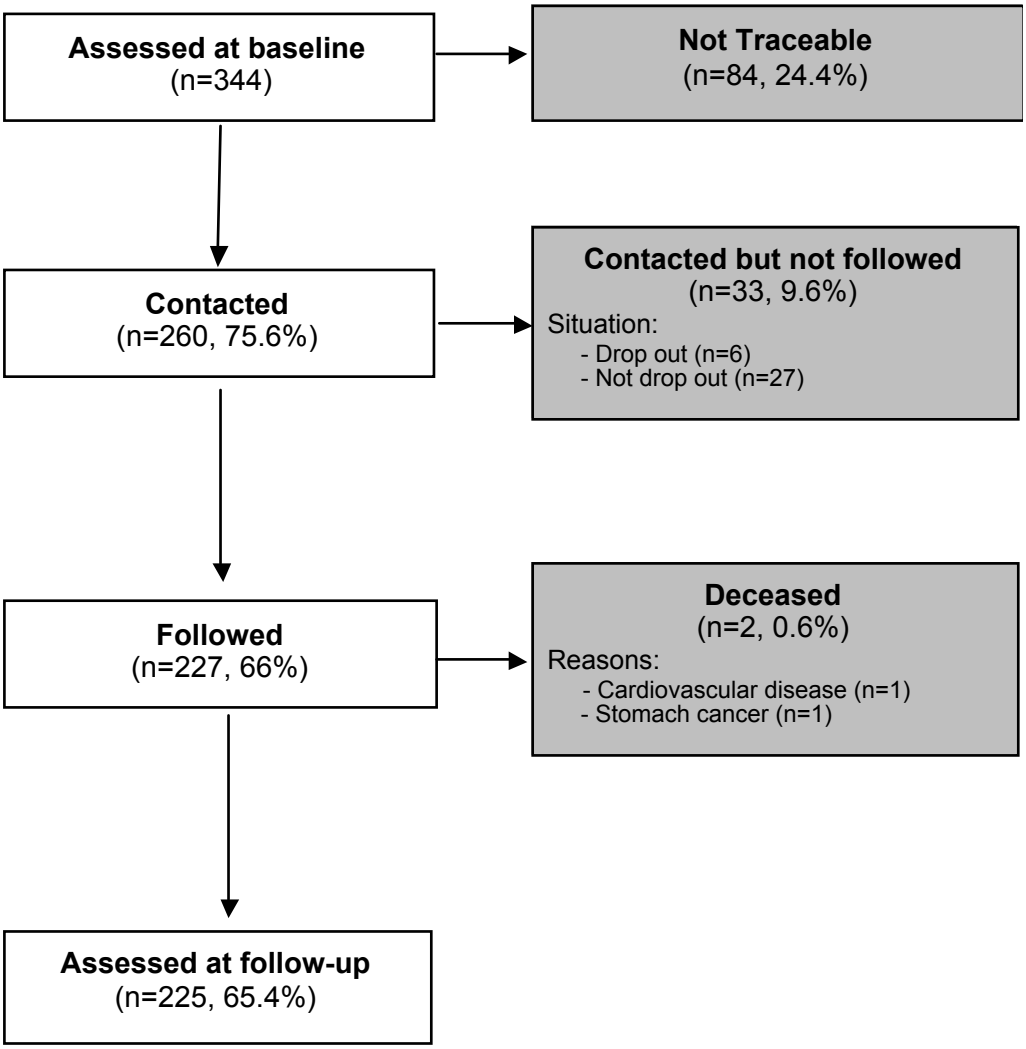


Figure 1 – Study flowchart.

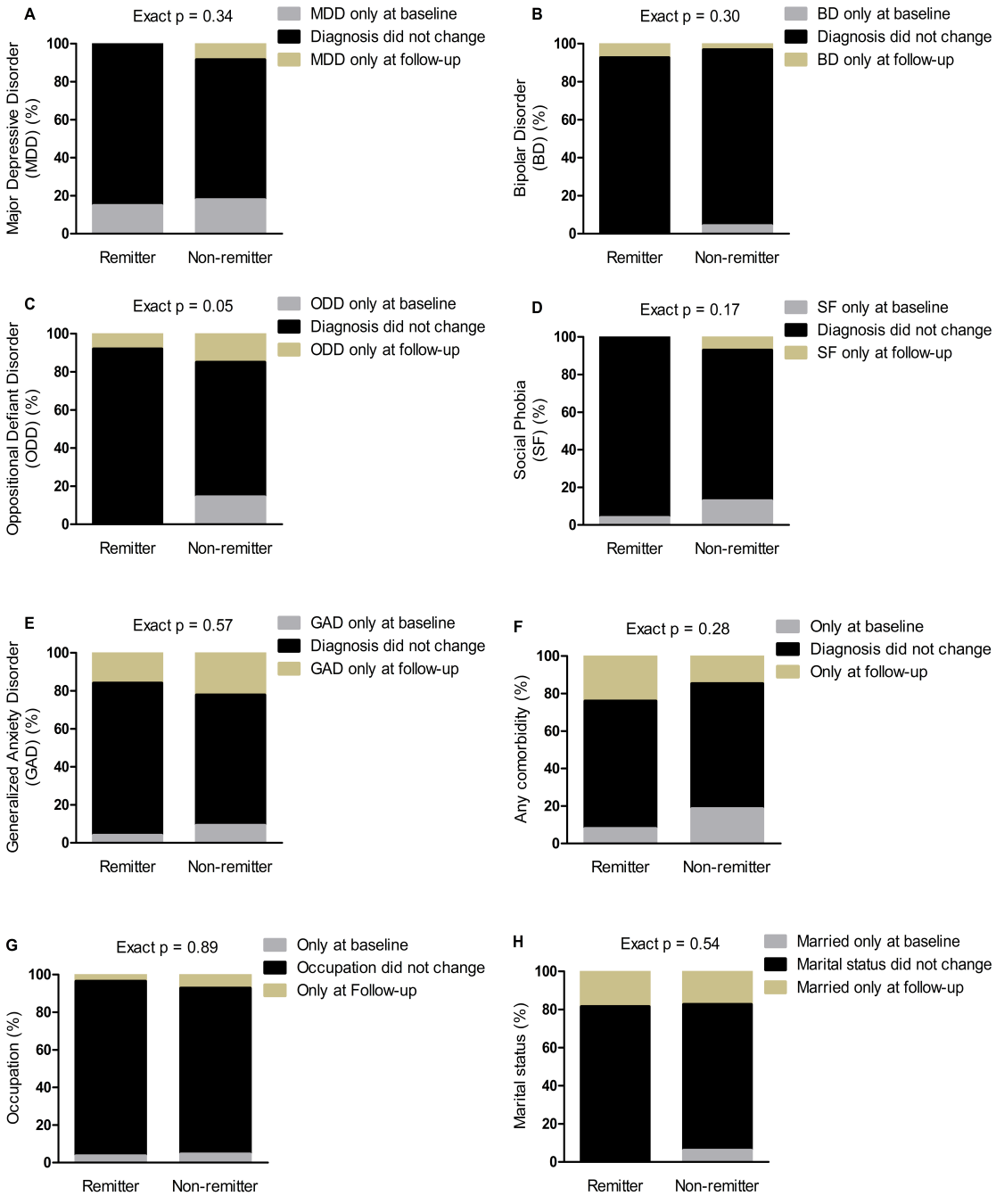


Figure 2 – Comorbidity and cognitive demand profiles of remitters and non-remitters.
Fisher's exact test was used to compare frequency changes in comorbidities and environment characteristics or demands between first assessment and follow-up.

Table 1 - Descriptive characteristics at baseline among adults with ADHD

	Assessed (n=225)[a]		Not assessed (n=117)	
Sociodemographics				
	Mean	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Age[b]	34.77	10.92	32.51	10.83
Years of schooling[b]	14.03	3.77	13.14	2.89
Estimated IQ[b]	102.2	8.21	99.1	8.14
	n	**%**	**n**	**%**
Male sex	108	48	62	53
Married or cohabiting	93	41.3	40	34.2
Family income (wages/month)[c]	13.28	21.25	15.96	41.5
Employed and/or studying	199	88.4	97	82.9
Current comorbidities (DSM-IV)				
Major depressive disorder	47	20.9	27	23.1
Bipolar disorders	8	3.6	8	6.8
Alcohol abuse or dependence	9	4.0	5	4.3
Drug abuse or dependence	9	4.0	7	6.0
Nicotine use[d]	90	40	51	43.6
Generalized anxiety disorder	40	17.8	22	18.8
Obsessive-compulsive disorder	5	2.3	5	4.4
Panic disorder	11	4.9	3	2.6
Social phobia	33	14.7	12	10.3
Oppositional defiant disorder	53	23.6	25	21.4
Antisocial personality disorder	11	4.9	8	6.8
ADHD measures				
	Mean	**S.D.**	**Mean**	**S.D.**
Nº inattention symptoms	7.53	1.28	7.46	1.38
Nº hyperactivity/impulsivity symptoms[b]	5.52	2.63	6.16	2.35
Barkley problem areas (self-report)	1.75	0.56	1.77	0.56
ADHD age of onset	6.59	2.64	6.23	2.86
Temperament				
Novelty seeking	24.12	6.10	24.25	6.48
Harm avoidance	20.50	6.73	19.79	6.87
Reward dependence	15.23	7.46	15.63	9.87
Persistence	4.24	1.92	4.20	2.00

ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; IQ, intelligence quotient; S.D., standard deviation.

[a]Two individuals who were known to have died between baseline and follow-up assessment were not included in this table.

[b] Significant bivariate p values were verified for years of schooling (p = 0.03), estimated IQ (p = 0.003) and number of hyperactivity/ impulsivity symptoms (p = 0.03). These variables plus age (p = 0.07) were selected for the multiple model of attrition (Table 2).

[b]Number of monthly minimum wages (multiples of the equivalent to ~290 US dollars).

[c]Lifetime data.

Table 2 – Baseline predictors of attrition at follow-up among adults with ADHD (n=342)[a]

	b	S.E.	odds ratio[b]	95% CI	p
Age					
[18,24] (reference)	0	-	1	-	-
[25,31]	0.04	0.37	1.04	0.50-2.16	0.91
[32,41]	0.04	0.39	1.04	0.49-2.21	0.93
[42,68]	1.11	0.42	3.03	1.32-6.93	0.009
Estimated IQ					
[80,94.9] (reference)	0	-	1	-	-
[95,99.9]	1.22	0.42	3.40	1.49-7.72	0.004
[100,107.4]	0.89	0.38	2.43	1.16-5.09	0.02
[107.5,120]	1.66	0.42	5.26	2.29-12.06	<0.001

ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; b, regression coefficient; S.E., standard error; CI, confidence interval; IQ, intelligence quotient.

[a]Two individuals who were known to have died between baseline and follow-up assessment were not included in this table.

[b]Higher odds ratio is related to higher assessment rates at follow-up.

Years of schooling and number of hyperactivity/impulsivity symptoms presented p values <0.15 in the bivariate model and were therefore included in the initial multiple logistic regression model but did not remain significant in the final model.

Age, IQ and number of hyperactivity/impulsivity symptoms were categorized according to quartiles due to the lack of linear relationship with outcome.

Table 3 – Baseline predictors of ADHD DSM-IV diagnosis persistence at follow-up (n=225)[a]

	b	S.E.	odds ratio[b]	95% CI	p
Number of inattention symptoms [1-6] (reference)	0	-	1	-	-
[7]	0.64	0.45	1.89	0.78-4.60	0.16
[8]	0.59	0.43	1.80	0.77-4.18	0.17
[9]	2.08	0.59	8.05	2.54-25.45	<0.001
Number of hyperactivity/ impulsivity symptoms	0.16	0.06	1.18	1.04-1.34	0.01
Oppositional defiant disorder	1.14	0.49	3.12	1.20-8.11	0.02
Social phobia	1.28	0.59	3.59	1.12-11.47	0.03

ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; b, regression coefficient; S.E.,standard error; CI, confidence interval; IQ, intelligence quotient.
[a]Two individuals who were known to have died between baseline and follow up assessment were not included in this table.
[b]Higher odds ratio is related to higher persistence rates at follow-up.
Impairment at Barkley problem areas and novelty seeking also entered in the initial multiple logistic regression model but did not remain significant in the final model.
Number of inattention symptoms and novelty seeking were categorized according to quartiles due to the lack of linear relationship with outcome.

5.2. Artigo #2

Artigo submetido para publicação no periódico *British Journal of Psychiatry*

The course of inattention and hyperactivity/impulsivity domains of ADHD during adulthood

R. G. Karam[1,3], D. L. Rovaris[1,2], V. Breda[1,3], F. A. Picon[1,3,4], M. M. Victor[1,3], C. A. I. Salgado[1,3], E. S. Vitola[1,3], K. L. Silva[1,3], P. O. Guimarães-da-Silva[1,3], N. R. Mota[1,2], A. Caye[1], P. Belmonte-de-Abreu[1,3], L. A. Rohde[1,3,4], E. H. Grevet[1,3] and C. H. D. Bau[1,2]*

[1]ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

[2]Department of Genetics, Instituto de Biociências, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

[3]Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

[4]National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil

*Address for correspondence: Dr. Claiton Bau, Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre 91501-970, RS, Brazil.

(Email: claiton.bau@ufrgs.br)

ABSTRACT

Background While the hyperactivity/impulsivity domain of ADHD has a sharper decline, inattention remains relatively stable during adolescence. Little is known about their course during adulthood.

Aims To investigate separately the course of each ADHD domain during adulthood and to determine moderators of symptoms change.

Method This is a seven-year follow-up study of 344 adults (mean age at baseline = 34.1 years, s.d. = 10.9, 48% males). Diagnoses of ADHD and comorbidities were based on DSM-IV criteria through face-to-face interviews by trained psychiatrists blinded to baseline data.

Results Inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms declined at a similar rate (21%). Alcohol abuse/dependence and higher number of inattention symptoms at baseline predict less decline in hyperactivity/impulsivity symptoms, whereas school suspensions predict lower decline in the inattention domain.

Conclusions The pattern of symptoms decline appears to be relatively stable over time and across domains during adulthood. Some characteristics present long-lasting effects in the course of each domain and might be considered in prevention studies and strategies.

Declaration of Interest: EHG has been on the speakers' bureau and received travel awards from Shire to take part in one scientific meeting in the last three years. PBA is on the speakers' bureau or is a consultant for Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Cristália and Shire in the past three years. LAR has been on the speakers' bureau/advisory board and/or acted as

consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. 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: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

Keywords: inattention; hyperactivity; adults; ADHD; follow-up; longitudinal; developmental.

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by significant inattention, hyperactivity and impulsivity typically beginning at childhood.[1] These symptoms present a pronounced decline during adolescence,[2,3] however each ADHD symptom domain has a distinct course. Hyperactivity and impulsivity have a sharp decline with increasing age, while inattention symptoms present a more stable course in this period.[4,5] These differences are probably related to different neurobiological pathways involved in each domain and distinct developmental patterns.[6,7,8] Adolescence is the period when most of these neurobiological modifications take place, combined with a peak of brain maturation in ADHD related areas.[9,10] Adolescence is also characterized by the emergence of new comorbidities[11] and important life events, which could influence brain function and plasticity.[12,13,14] After adolescence and throughout adulthood, we could hypothesize that ADHD domains might have also a more stable pattern but possibly influenced by the previous psychiatric history. In the first results from the Porto Alegre cohort of adults with ADHD, social phobia, oppositional defiant disorder and number of symptoms at baseline were predictors of ADHD DSM-IV diagnosis persistence seven years after baseline assessment at adulthood.[15] However, that study was focused on the categorical ADHD diagnosis and did not evaluate the inattention and hyperactivity/impulsivity domains separately. The present study evaluates the course and moderators of change in each ADHD domain seven years after baseline assessment.

METHODS

SUBJECTS

Subjects were derived from the Porto Alegre cohort of adults with ADHD. The inclusion criteria at baseline assessment were (1) Native-Brazilian of European descent, (2) age 18 years or older, (3) fulfilment diagnostic criteria for ADHD *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - DSM-IV)*, both currently and during childhood.[16] Exclusion criteria were the presence of (1) evidence of clinically significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma), (2) current or past history of psychosis, (3) estimated intelligence quotient (IQ) ≤ 70.[17] The individuals in this study (baseline sample, n= 344) had their first evaluation in the ADHD outpatient clinic between 2003 and 2007. The most common subtype was the combined (55.9%) followed by the inattentive (38.3%) and hyperactive/impulsive (5.8%). Subjects' age ranged from 18 to 68 years (mean=34.1, s.d.=10.9); with average IQ (mean full-scale IQ= 100.9, s.d.=8.38), were predominantly from middle-class families (mean family income was 14.16, s.d.=29.47 Brazilian monthly minimum wages); and 49.9% were males. Previous studies have provided a more detailed phenotypic characterization of the baseline sample, in terms of comorbidity,[18] cognition,[19] and response to treatment.[20] At follow-up, participants were aged 23-68 years (mean age 41.96, s.d.=11.96), and 48% were males. We could trace 75.4% of the original sample, and reassessed until now 225 patients (retention rate = 66%). This study was approved by the institutional review board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participants were fully informed of study procedures and provided signed consent.

DIAGNOSIS

ADHD diagnosis followed DSM-IV criteria by a semi-structured diagnosis using the version of K-SADS-E for adults.[21] At follow-up, patients were interviewed by experienced psychiatrists blind to baseline data (V.B., F.A.P, E.V., and R.G.K). All interviews were discussed with R.G.K. If doubts remained, cases were discussed in committee chaired by E.H.G. At baseline, subjects needed to fulfill DSM-IV criteria for ADHD with the exception of age-of-onset of impairment, which was extended to twelve years.[22] The Kappa coefficients for the K-SADS-E ADHD diagnosis and subtypes during childhood and adulthood were all above 0.9.[23] At follow-up, the same interview was repeated, but without the need to fulfill ADHD criteria.

FOLLOW-UP ASSESSMENT

All patients assessed between 2003 and 2007 were eligible to follow-up. The procedures on how patients were contacted and invited to a new assessment, attrition analyses and descriptive demographic and clinical data are in Karam et al.[15] The mean time of follow-up was 7.28 years (s.d. 1.53), and the retention rate was 66%. Subjects not traceable were considered lost to follow-up. Five of 225 followed-up subjects were living too far away and could not be interviewed face-to-face but could be evaluated by telephone or computer video call. Each interview required about two hours to complete.

The procedure and instruments used in the follow-up assessment were similar to those used in the baseline. Information about the duration of ADHD medication use (months) was collected using an adherence questionnaire.

Outcome measures

The outcome measures were the continuous variations (Δ) in number of ADHD symptoms evaluated by KSADS (inattention and hyperactivity/ impulsivity) between the beginning of the study (baseline) and at the follow-up (endpoint).

Predictor variables

1) The baseline number of ADHD inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms (baseline scores were included for adjustment and for evaluating how each domain could influence the other).

2) Sociodemographics: baseline education and social data (age, gender, years of schooling, history of school suspension, occupation, marital status) as well medical history (previous psychiatric treatment and nicotine use) were assessed with the sociodemographics questionnaire of the ADHD Outpatient Program.

3) ADHD impairment: evaluated with Barkley's problem areas scale (self-report form), which addresses the impairment due to current symptoms listed in the DSM-IV diagnostic criteria.[24] The subset of the Barkley's scale used asks patients to report how often their symptoms interfere in ten areas of life activities in the last six months (baseline).

4) Lifetime comorbidities: the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV)[25] was carried out to evaluate most comorbid psychiatric disorders at baseline (bipolar disorders, major depressive disorder, alcohol abuse or dependence, drug abuse or dependence, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social phobia). The diagnosis of oppositional defiant disorder (ODD) was performed with K-SADS-E[21] and of

conduct and anti-social personality disorder by the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).[26]

5) Cognitive performance: the baseline scores in vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R)[27] were used to evaluate the cognitive performance.

Statistical analysis

ADHD number of symptoms were compared through paired t tests in order to verify if there was a significant improvement of ADHD symptoms after the follow-up.

Three-step regression analyses were carried out to evaluate predictors of ADHD symptoms change. For both outcomes (Δ inattention and Δ hyperactivity/impulsivity), a first step individually evaluated potential predictors (Table 1). Variables with P-values less than 0.15 entered in the multiple regression models (second step). Using a forward method, we obtained the final model for each outcome (third step). To check for meeting the assumption that the residuals were normally distributed, we looked at the Normal P-P plot of Regression Standardized Residual. The significance level was set at 0.05.

RESULTS

ADHD Domains

The average number of inattention symptoms decreased from 7.54 (s.d.=1.28) at baseline to 5.94 (s.d.=2.24) at follow-up, whereas hyperactivity/impulsivity symptoms decreased from 5.53 (s.d.=2.62) to 4.34 (s.d.=2.51). In both domains the variation was the same (~21%, Figure 1).

Predictors of change in inattentive symptoms during adulthood

The variables at baseline that were eligible for inclusion in the multiple regression model were inattention symptoms, hyperactivity/impulsivity symptoms, school suspensions and previous psychiatric treatment. None of the comorbidities was eligible for inclusion in the second step analysis. Only school suspensions (b=-0.71, t=-2.34, P=0.02) and number of inattention symptoms (b=0.26, t=2.50, P=0.01) remained as significant predictors of Δ inattention (Table 2).

Predictors of change in hyperactivity/impulsivity symptoms during adulthood

Baseline inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms, family income and alcohol abuse/alcohol dependence were eligible for inclusion in the multiple regression analysis. The decline of hyperactivity/impulsivity symptoms was influenced by the number of hyperactivity/impulsivity symptoms (b=0.46, t=8.79, P<0.001) and number of inattention symptoms (b=-0.30, t=-2.83, P=0.005) at baseline as well alcohol abuse or dependence (b=-0.79, t=-1.97, P=0.05) (Table 2).

DISCUSSION

This is the first prospective study analyzing ADHD domains during adulthood. Differently from the childhood and adolescence patterns, our results suggest that the decline of hyperactivity/impulsivity symptoms in adults ceases to be steeper than the inattention decline. Characteristics that are possibly amenable to prevention strategies (school suspensions and alcohol abuse/dependence) predict lower decline in inattention and hyperactivity/ impulsivity, respectively.

A higher number of both inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms at baseline was predictive of steeper decline for each domain. This result is in line with findings on predictors of treatment response among adults with ADHD (a detailed discussion is in Victor et al., 2014).[28] There is converging evidence for a potential for improvement effect that is more intense in patients with a higher number of symptoms at baseline.[28,29]

Regarding to variables that predict lower decline of symptoms, the inattention and hyperactivity/impulsivity domains are under different influences. School suspensions was the only characteristic associated with less decline of inattention symptoms. Although studies that follow childhood samples did not find influence of school problems in ADHD persistence,[3,30] they did not analyze separately the effects of school problems in each domain. Considering the non-significant effect of school suspensions in the hyperactivity/impulsivity variation in our study, it is plausible that its influence in inattention symptoms might be hidden in an analysis joining both domains.

The decline in the number of hyperactivity/impulsivity symptoms was lower in individuals with a history of lifetime alcohol abuse and/or dependence at baseline as well as with more inattention symptoms. Although there is substantial evidence suggesting that ADHD may predict alcohol problems,[31] it is also plausible that alcohol use in adolescence or early adulthood might induce a brain damage that impacts ADHD trajectory, as already evidenced with nicotine.[32,33] Due to higher prevalence and chronicity of substance use disorders in ADHD,[34] association of alcohol use and lower rates of decline alerts to the need for further studies to clarify this relationship, as well as on preventive interventions for alcohol use in patients with ADHD.

Our findings suggest that, during adulthood, baseline inattention scores contribute to the persistence of hyperactivity/impulsivity symptoms, while the reverse does not occur. Recently, this effect was also reported in children and adolescents with ADHD.[35] Since prefrontal cortex immaturity is involved in ADHD persistence,[36,37,38] and influences inattention and motor control,[6] such neurobiological substrate might be related to lower decline in hyperactivity/impulsivity symptoms. The higher stability of inattention over the life span and its detrimental effect over improvement of hyperactivity/ impulsivity might be explained by the complexity of inattention-related networks.[39]

This research also brings information about the lack of effect of some characteristics over symptoms change. Follow-up studies on the course of ADHD symptoms from childhood into adolescence have reported an age-dependent decline of symptoms, especially on the hyperactivity/impulsivity domain.[2,40] This effect is probably present until the peak of brain maturation in

ADHD related areas during adolescence.[6] In our study, a much less intense decline is observed, with a similar rate independently if at early, middle or late adulthood. Likewise, gender did not have influence in the present study, contrasting with some studies with adolescents and young adults.[3,30] These studies verified that boys had a sharper decline of hyperactivity/impulsivity symptoms, whereas in girls both domains presented a similar course. The reasons for this different behavior between boys and girls still unclear, however, it is possible that hyperactivity/impulsivity symptoms in boys have a greater sensitivity to brain maturation developmental changes,[30] possibly related to the delayed peak of brain matter development in boys as compared to girls,[9] effect that would no longer be detected after adolescence.

Our results must be interpreted in the context of methodological limitations. The fact that our follow-up started during adulthood has the strength of focusing on the "real life" scenario of adult ADHD clinics, but do not permit clear inferences on the former patient's behavior during childhood or adolescence. The lack of brain imaging evaluation precludes testing several hypotheses and perspectives considered in the interpretation of our findings. A population-based study would permit a broader view of ADHD symptoms in the population, including phenotype changes among individuals that do not search for treatment. On the other hand, some aspects of this study should be considered as strengths. It is the first follow-up in a clinical sample of individuals diagnosed during adulthood, which allows for analyzing domains after the optimal developmental period for brain maturation. The similar gender ratio (both at baseline as follow-up), a sample size that permits the analysis of a wide comorbidity profile, and inclusion of all ADHD subtypes

offer a broad view of the course of ADHD domains. Patients were face-to-face interviewed by trained psychiatrists, preventing from inaccuracies in diagnosis and measurements. The separate analysis of the inattention and hyperactivity/impulsivity domains allowed inferences on the course of ADHD and its phenomenology that are not possible in studies that focus only on the diagnosis or overall number of symptoms.

In conclusion, some prevalent characteristics (school suspensions and alcohol abuse/dependence) may have long-lasting effects in ADHD symptoms. The course of the hyperactivity/impulsivity domain becomes more stable during adulthood and is negatively influenced by the number of inattention symptoms at baseline. These aspects raise new perspectives for research on neurobiology, prevention and treatment of ADHD across the life span.

Acknowledgments: We thank the volunteers for their participation, which made this research possible and other members of the research team for help in the data collection process (A. G. Fischer, L. Nerung, N. O. Sousa, C. R. Garcia).

This research was supported in part by the following Brazilian government institutions: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

REFERENCES

1 - Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; **366**: 237-48.

2 - Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Medicine* 2006; **36**: 159–65.

3 - Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011; **45**: 150–55.

4 - Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 1995; **23**: 729-49.

5 - Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 816–18.

6 - Shaw P, Eckstrand K, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *PNAS* 2007; **104**: 19649-54.

7 - Kasparek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. *J Atten Disord* 2013 Oct 4, epub ahead of print.

8 - Elton A, Alcauter S, Gao W. Network connectivity abnormality profile supports a categorical-dimensional hybrid model of ADHD. *Hum Brain Mapp* 2014; **35**: 4531-43.

9 - Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; **47**: 1233-51.

10 - Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2012; **72**: 191–97.

11 - Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Heal Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; **6**: 168-76.

12 - Onnink AM, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J, et al. Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; **24**: 397-409.

13 – Pagani LS. Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 44C: 195-205.

14 - McCarthy H, Skokauskas N, Mulligan A, Donohoe G, Mullins D, Kelly J, et al. Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**: 1329-37.

15 – Karam RH, Breda V, Picon FA, Rovaris DL, Victor MM, Salgado CAI, et al. Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study (under review).

16 – American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV).* APA, 1994.

17 - Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC. *WAIS-R as a neuropsychological instrument. Manual*. The Psychological Corporation, 1991.

18 - Vitola ES, Salgado CA, Silva KL, Karam RG, Victor MM, Mota NR, et al. The role

of a lifetime history of oppositional defiant and conduct disorders in adults with ADHD: implications for clinical practice. *CNS Spectr* 2012; **17**: 94–99.

19 - Silva KL, Guimarães-da-Silva PO, Grevet EH, Victor MM, Salgado CA, Vitola ES, et al. Cognitive Deficits in Adults With ADHD Go Beyond Comorbidity Effects. *J Atten Disord* 2012; **17**: 483–8.

20 - Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Karam RG, et al. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**: 614–6.

21 - Mercadante MT, Asbahr F, Rosário MC, Ayres AM. *K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica*. FMUSP, 1995.

22 - Karam RG, Bau CH, Salgado CA, Kalil KL, Victor MM, Sousa NO, et al. Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res* 2009; **43**: 697–701.

23 - Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Victor MM, Garcia C, et al. [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**: 307–10.

24 - Barkley RA, Murphy KR. *Attention-deficit Hyperactivity Disorder. Second Edition*. Guilford Press, 1998.

25 - First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision)*. Biometrics Research Department, 1998.

26 - Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E,, et al.

The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; **59** (suppl 20): 22–33.

27 - Wechsler D. *WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised, Manual*. The Psychological Corporation, 1981.

28 - Victor MM, Rovaris DL, Salgado CA, Silva KL, Karam RG, Vitola ES, et al. Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; **34**: 212-7.

29 - Buitelaar JK, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, Dejonckheere J, Casas M, van Oene JC, et al. Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate. Prog Neuropsychopharmacol *Biol Psychiatry* 2011; **35**: 554-60.

30 - Biederman J, Petty CR, O'Connor KB, Hyder LL, Faraone SV. Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2012; **125**: 147-56.

31 - Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, Korhonen T, Pulkkinen L, Raevuori A, Marttunen M, Kaprio J. Prospective relationships of ADHD symptoms with developing substance use in a population-derived sample. *Psychol Med* 2011; **41**: 2615-23.

32 - Pagani LS. Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; **44**: 195-205.

33 - Treur JL, Willemsen G, Bartels M, Geels LM, van Beek JH, Huppertz C, et al. Smoking During Adolescence as a Risk Factor for Attention Problems. *Biol Psychiatry* 2014 Jul 3, epub ahead of print.

34 - Wilens TE, Biederman J. Alcohol, drugs, and attention-deficit/ hyperactivity

disorder: a model for the study of addictions in youth. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 580-8.

35 - Holbrook JR, Cuffe SP, Cai B, Visser SN, Forthofer MS, Bottai M, et al. Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *J Atten Disord* 2014 Jul 3, epub ahead of print.

36 - Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *Am J Psychiatry* 2011; **168**: 1154-63.

37 - Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 1122-34.

38 - Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte Fernández V, Picado M, Bosch R, et al. Laminar thickness alterations in the fronto-parietal cortical mantle of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2012; **7**: e48286.

39 - Das D, Cherbuin N, Anstey KJ, Abhayaratna W, Easteal S. Regional Brain Volumes and ADHD Symptoms in Middle-Aged Adults: The PATH Through Life Study. *J Atten Disord* 2014; Feb 24, epub ahead of print.

40 - Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010; **196**: 235-40.

Table 1 - Simple regression analyses predicting change in ADHD domains after follow-up (delta as dependent variable)

	Δ Inattention		Δ Hyperactivity/ Impulsivity	
Potential predictors[a]	**b**	**P**	**b**	**P**
Gender	0.13	0.64	-0.17	0.59
Age (years)	0.006	0.61	0.02	0.24
Married or cohabiting	0.04	0.89	0.18	0.57
Schooling (years)	0.01	0.79	0.03	0.43
Employed and/or studying	0.23	0.59	-0.66	0.19
School suspensions	-0.71	0.02	0.006	0.99
Family income[b]	-0.001	0.91	0.01	0.09
Inattention symptoms	0.26	0.01	-0.35	0.005
Hyperactivity/Impulsivity symptoms	-0.10	0.06	0.47	<0.001
Barkley problem areas (last six months)	-0.25	0.31	-0.06	0.85
Previous psychiatric treatment	-0.43	0.12	0.04	0.91
Major Depressive Disorder	-0.08	0.78	-0.43	0.19
Bipolar Disorder	-0.21	0.58	0.17	0.71
Social Phobia	-0.32	0.35	-0.28	0.48
Generalized Anxiety Disorder	-0.39	0.29	0.17	0.68
Conduct Disorder/Antisocial Personality Disorder	-0.02	0.95	-0,12	0.77
Oppositional Defiant Disorder	-0.08	0.77	-0.11	0.74
Nicotine Dependence	-0.30	0.28	0.20	0.55
Drug Abuse/Dependence	-0.07	0.90	-0.006	0.99
Alcohol Abuse/Dependence	-0.37	0.35	-0.83	0.08
Intelligence quotient	0.009	0.59	-0.01	0.49

[a] All independent variables were measured at baseline and all comorbidities are lifetime.
[b] Number of monthly minimum wages (multiples of the equivalent to ~290 us dollars).

Table 2 - Multiple regression analyses (forward method) predicting change in ADHD domains after follow-up (delta as dependent variable)

	Adjusted R^2	F	P_{model}	b	t	beta	$P_{variable}$
Model 1							
Δ Inattention							
	0.04	5.83	0.003				
Constant				0.10			
School suspensions				-0.71	-2.34	-0.15	0.02
Number of inattention symptoms at baseline				0.26	2.50	0.16	0.01
Model 2							
Δ Hyperactivity							
	0.28	30.49	<0.001				
Constant				1.13			
Number of inattention symptoms at baseline				-0.30	-2.83	-0.16	0.005
Number of hyperactivity/impulsivity symptoms at baseline				0.46	8.79	0.50	<0.001
Alcohol Abuse/Alcohol dependence				-0.79	-1.97	-0.11	0.05

Initial model 1: Inattention (baseline), hyperactivity/impulsivity (baseline), school suspensions and previous psychiatric treatment.
Initial model 2: Inattention (baseline), hyperactivity/impulsivity (baseline), family income and alcohol abuse/alcohol dependence.

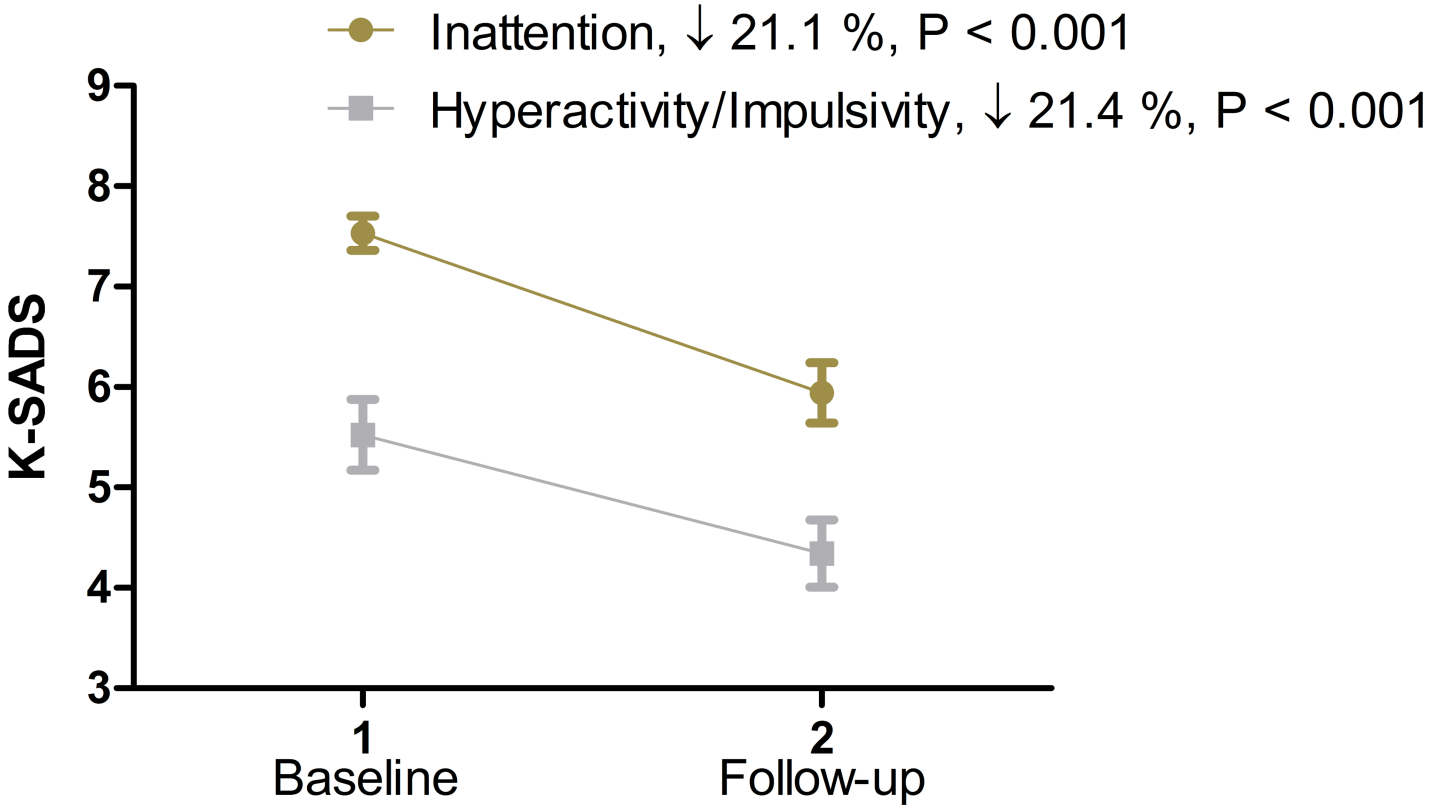


Figure 1 - Number of symptoms decline (↓) in the total sample (n = 225). P-values obtained from paired t tests. Data are expressed as mean and standard error of the mean.

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O curso dos transtornos psiquiátricos ao longo da vida é um aspecto epidemiológico fundamental e o seu conhecimento permite planejar abordagens mais acuradas no ponto de vista científico e clínico. Quando se trata de transtornos do neurodesenvolvimento, como no caso do TDAH, a heterogeneidade clínica, psicossocial e biológica pode ter um papel ainda mais decisivo na trajetória do transtorno. Estudos prospectivos e retrospectivos trouxeram um conjunto importante de informações sobre o comportamento do TDAH e de seus sintomas da infância até a vida adulta. Porém, limitações metodológicas nos estudos, e características clínicas e biológicas do TDAH dificultam a generalização dos resultados para adultos. Estudos prospectivos com amostras clínicas de adultos com TDAH podem trazer informações ainda desconhecidas sobre o comportamento do transtorno nesta faixa-etária. Neste contexto, foi desenvolvido este trabalho com o objetivo de caracterizar pela primeira vez o TDAH ao longo da vida adulta a partir do seguimento de uma amostra com indivíduos entre 18 e 68 anos na linha de base. Os primeiros artigos deste estudo encontram-se nesta Tese e focaram na caracterização do curso do transtorno e dos aspectos envolvidos em sua trajetória.

O primeiro artigo dedica-se ao estudo da persistência do diagnóstico do TDAH em pacientes adultos após sete anos da primeira avaliação, bem como as características clínicas que influenciam esse desfecho. A possibilidade de remissão do transtorno (nenhum domínio com mais de 3 sintomas) também foi investigada. Tratam-se de perguntas comuns na prática

clínica e ainda pouco esclarecidas. Os nossos resultados demonstram que há uma taxa considerável (e talvez surpreendente) de pacientes que apresentam perda do diagnóstico ou até mesmo remissão completa. A persistência do diagnóstico foi, no entanto, o desfecho mais comum sete anos depois da primeira avaliação. Pacientes que possuem como comorbidade Transtorno Opositor Desafiante (TOD) ou Fobia Social no momento da avaliação inicial possuem maior tendência para a persistência. Neste primeiro artigo, considerando que o desfecho é a persistência do diagnóstico e buscando nesse sentido maior utilidade clínica, foi utilizada como variável preditora a presença de comorbidades na linha de base (*current*). Também demostramos pela primeira vez em um estudo prospectivo a ausência do efeito da idade no curso do transtorno. Ou seja, após o início da vida adulta, independente se na terceira ou na sétima década de vida, a persistência diagnóstica mostra-se semelhante. Este achado contrasta com os resultados oriundos dos estudos de seguimento no período da infância e adolescência (quando o avanço da idade está associado a melhora clínica) e corrobora para a hipótese de que o comportamento do transtorno durante a vida adulta possui características diferentes.

O segundo artigo objetiva ampliar a investigação através da análise separada dos domínios do TDAH e de possíveis moderadores do seu curso, algo raramente realizado em estudos longitudinais, e até então inexplorado em adultos. Nos estudos com amostras de crianças e adolescentes, período onde indivíduos com TDAH podem apresentar intensa maturação cerebral e com isso alcançar o estágio de neurodesenvolvimento normal, os dois domínios apresentam comportamentos distintos, sendo o declínio no domínio

da hiperatividade/impulsividade bem mais acentuado. O comportamento dos domínios encontrado em nosso trabalho contrasta com os estudos provenientes da infância e adolescência, pois além de apresentarem uma menor proporção de declínio, ambos possuem o mesmo grau de mudança entre a linha de base e a avaliação final (em torno de 21%). Através de uma observação mais ampla, levando em consideração também os resultados oriundos de estudos prévios com crianças e adolescentes, é possível chegar ao entendimento de que a adolescência talvez seja um período crítico quanto à oportunidade de remissão para os sintomas do TDAH, principalmente para os de hiperatividade/impulsividade. A análise dos domínios separadamente também permitiu observar que fatores distintos, alguns deles passíveis de intervenção, como o uso de álcool e problemas escolares, podem ter efeito moderador na trajetória dos sintomas de desatenção e de hiperatividade/ impulsividade. Neste estudo, optamos por avaliar a presença de comorbidades ao longo da vida (*lifetime*) já que o seu eventual efeito moderador pode se dar antes da avaliação inicial.

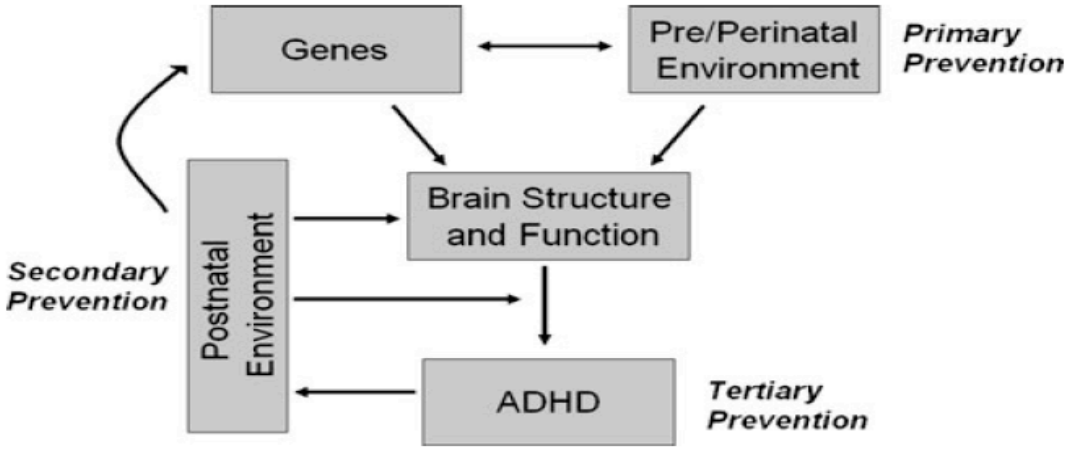
A presente discussão buscará, a partir daqui, integrar os resultados obtidos na Tese com os padrões conhecidos para o TDAH na psiquiatria infantil e de adultos, bem como para levantar questionamentos para futuros estudos. Pautaremos dois tópicos principais:

1) Efeitos de longo prazo e perspectivas para intervenções preventivas

Apesar de intervenções farmacológicas e psicológicas terem evidenciado utilidade na redução dos sintomas e do prejuízo do TDAH, estes não puderam demostrar até o momento um efeito moderador duradouro (ou

que persista após a interrupção da intervenção) no curso do transtorno. Do ponto de vista translacional, mediadores ou moderadores neurobiológicos e ambientais do desenvolvimento com os quais seja possível realizar técnicas preventivas são um caminho promissor para melhorar o prognóstico do TDAH ao longo da vida (Sonuga-Barke & Halperin, 2010). A evidência de plasticidade cerebral em transtornos do neurodesenvolvimento corrobora para uma visão otimista sobre este tipo de intervenção (Dawson, 2008). Perspectivas para medidas preventivas são sugeridas na Figura 5. Os fatores preditores de persistência do diagnóstico (artigo 1) e as características moderadoras de mudança no curso dos sintomas (artigo 2), cujo efeito foi demostrado na idade adulta, possuem idade de início costumeiramente na infância e adolescência dos indivíduos (Kessler et al., 2007), e são candidatos para ser considerados em estudos sobre intervenções preventivas objetivando ao menos um quadro menos sintomático em pacientes com TDAH.

Figura 5 – Um modelo dinâmico/interativo da emergência e persistência do TDAH, juntamente com perspectivas para intervenções preventivas (extraído de Halperin et al., 2012).



Com base nos nossos achados e também na literatura existente, se faz necessária uma reflexão sobre a possibilidade que moderadores do curso/desenvolvimento possam em outros momento da vida atuar na emergência de sintomas e/ou no aumento da expressão fenotípica do TDAH. Em períodos como o final da adolescência e talvez até mesmo o início da vida adulta onde existe plasticidade cerebral acompanhada de uma forte incidência de comorbidades, eventos estressores, e mudança do nível da demanda cognitiva poderiam aumentar a carga cognitiva e/ou a disfunção cerebral, e com isso precipitar/influenciar a expressão do TDAH em casos que até então não possuíam critérios completos para o transtorno. Das et al. (2014), por exemplo, encontraram que a presença de depressão e/ou ansiedade influenciam na relação entre o volume cerebral e o padrão sintomatológico de desatenção e hiperatividade. Vale também destacar que um estudo recente (Treur et al., 2014) constitui uma evidência muito forte sobre um efeito da nicotina na adolescência sobre o surgimento de sintomas de TDAH na vida adulta. Na presente Tese não pudemos demonstrar um efeito específico da nicotina, mas vale destacar que não avaliamos especificamente o tabagismo durante a adolescência. Além disso, o tabagismo está fortemente associado a alguns dos fatores aqui evidenciados, como a Dependência de Álcool e o TOD (Sousa et al., 2011).

Pode-se levantar a hipótese de que o efeito de tais fatores durante a adolescência poderia representar uma sobrecarga adicional aos indivíduos que já teriam sintomas de TDAH (talvez com menor reserva em determinadas funcionalidades cerebrais), tornando esses sintomas (e talvez também sintomas adicionais) mais perceptíveis e/ou com maior prejuízo associado.

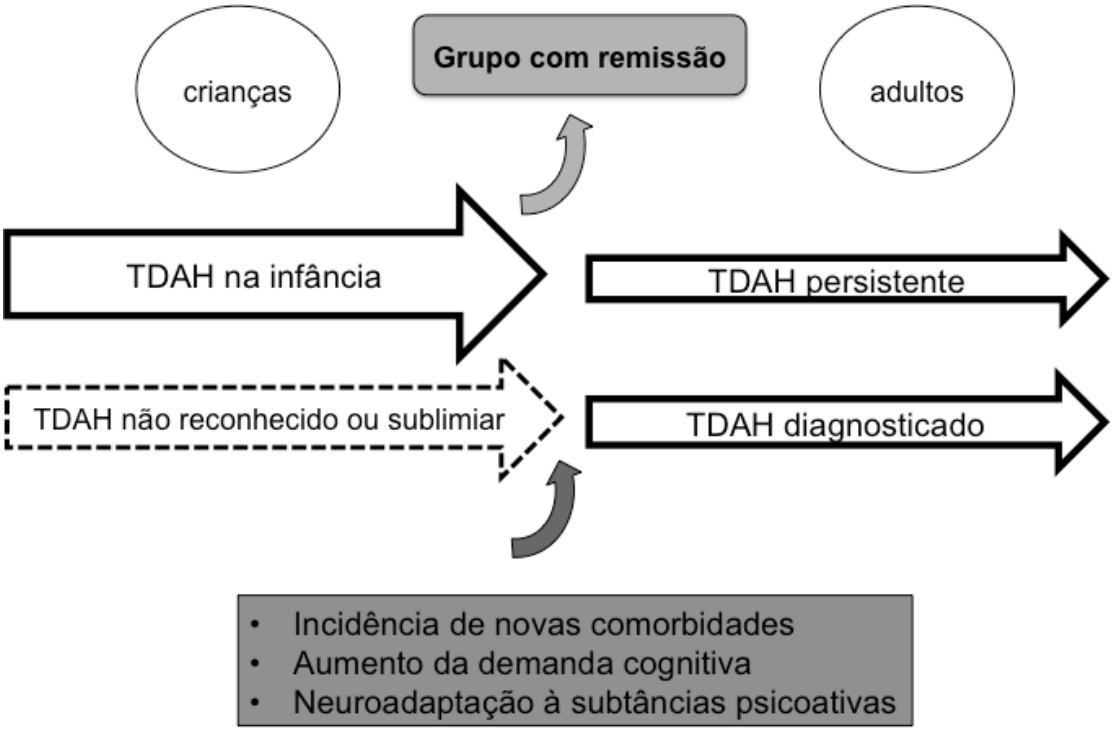
Em outras palavras, mesmo que o TDAH seja por definição um transtorno do desenvolvimento, uma disfunção neurobiológica que deve estar presente até os 12 anos, é possível que o prejuízo não seja perceptível até aquele momento, ou que ainda possa atingir um maior nível após eventos deletérios. Nesse contexto, os estudos clínicos e neurobiológicos com adolescentes com TDAH deveriam considerar não apenas o declínio e a persistência dos sintomas, mas também a possibilidade de intensificação dos sintomas e prejuízo do TDAH. Seria também relevante realizar estudos acompanhando crianças e adolescentes com diagnóstico sublimiar, avaliando se nesses casos o surgimento de comorbidades ou outros fatores de risco poderiam evidenciar um diagnóstico formal. A consequência desses achados poderia levar a estratégias de prevenção nesses grupos de risco.

2) TDAH no adulto vs. TDAH persistente desde a infância

Um outro ponto que exige reflexão é se o termo “TDAH persistente” seria sinônimo de TDAH em adultos, prática que tem sido costumeira na literatura (Klein et al., 2012; Mattfeld et al., 2014). Como mencionado na introdução da Tese, notadamente no item 2.3 e na Tabela 2, existe um “gap” entre a prevalência do TDAH em adultos e a taxa esperada a partir da persistência do TDAH iniciado na infância. Devido às diferenças já relatadas no padrão do transtorno nas duas idades (Tabela 2), e considerando a complexidade da interação dos moderadores do curso em um transtorno do desenvolvimento, existe a possibilidade de que uma parcela dos adultos com TDAH não seria perfeitamente compreendida dentro da definição de “TDAH persistente.” Esse ponto se torna mais contrastante quando a referência é

feita em relação aos estudos de seguimento com amostras clínicas de crianças. Abaixo temos a ilustração desta hipótese (Figura 6).

Figura 6 – Modelo de modificação fenotípica durante desenvolvimento de indivíduos com TDAH.



Os dois pontos principais da discussão enumerados acima constituem portanto uma nova perspectiva na busca do entendimento atual tanto do "TDAH sublimiar" na adolescência, como também sobre quem são os adultos com TDAH e a trajetória do seu transtorno. Abrem-se, assim, perspectivas para mais estudos voltados para um refinamento na identificação e manejo dos pacientes. No entanto, muitas questões ainda permanecem em aberto. Todos os demais desfechos clínicos abordados na amostra de Porto Alegre de adultos com TDAH (ex: comorbidades, neuropsicologia, aderência ao tratamento, aspectos sócio-demográficos) deverão ser estudados em

trabalhos futuros, alguns já em andamento. Estudos genéticos abordarão o curso ao longo do tempo como desfecho. Outro aspecto a considerar é a necessidade de estudos populacionais prospectivos, incluindo, se possível, dados de neuroimagem. Tais estudos devem acompanhar ao longo da vida pacientes com e sem o diagnóstico, incluindo indivíduos com diagnóstico sublimiar.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (CAPÍTULOS 2 E 6)

Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2004;27(2):187–201.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1980.

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

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Sep;36(9):1211-21.

Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. Pediatrics. 2013;131(4):637-44.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. J Child Psychol Psychiatry. 2004 Feb;45(2):195-211.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Feb;45(2):192-202.

Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in Adults: What the science says. New York, NY: Guilford Press; 2008.

Barkley RA. Global issues related to the impact of untreated attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to young adulthood. Postgrad Med. 2008 Sep;120(3):48-59.

Bejerot S, Rydén EM, Arlinde CM. Two-year outcome of treatment with central stimulant medication in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective study. J Clin Psychiatry. 2010 Dec;71(12):1590-7.

Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marrs A, 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 Mar;35(3):343-51.

Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry 2000; 157:816–818.

Biederman J, Faraone SV. The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. Psychiatr Clin North Am. 2004 Jun;27(2):225-32.

Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7(1):77-97.

Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. J Psychiatr Res. 2011 Feb;45(2):150-5.

Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, et al. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. Biol Psychiatry. 2006 Nov 15;60(10):1098-105.

Biederman J, Petty CR, O'Connor KB, Hyder LL, Faraone SV. Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results

from an 11-year controlled follow-up study. Acta Psychiatr Scand. 2012 Feb;125(2):147-56.

Boecker R, Holz NE, Buchmann AF, Blomeyer D, Plichta MM, Wolf I, et al. Impact of Early Life Adversity on Reward Processing in Young Adults: EEG-fMRI Results from a Prospective Study over 25 Years. PLoS One. 2014 Aug 13;9(8).

Borland BL, Heckman HK. Hyperactive boys and their brothers. A 25-year follow-up study. Arch Gen Psychiatry. 1976 Jun;33(6):669-75.

Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight 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):74-81.

Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. 3rd ed. Toronto, ON: CADDRA; 2011. Disponível em: http://caddra.ca/cms4/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=70&lang=en.htm <Acessado em junho de 2014>.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. CNS Drugs. 2011;25(2):157-69.

Caye A, Spadini AV, Karam RG, Rovaris DL, Grevet EH, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature. (Submetido)

Cherkasova M, Sulla EM, Dalena KL, Pondé MP, Hechtman L. Developmental course of attention deficit hyperactivity disorder and its predictors. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Feb;22(1):47-54.

Connor DF, Edwards G, Fletcher KE, Baird J, Barkley RA, Steingard RJ. Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003 Feb;42(2):193-200.

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(20):1896-904.

Cortese S, Imperati D, Zhou J, Proal E, Klein RG, Mannuzza S, et al. White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2013 Oct 15;74(8):591-8.

Curatolo P, D'Agati, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. Ital J Pediatr. 2010;36(1):79.

Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Easteal S. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. PLoS One. 2012;7(2):e31500.

Das D, Cherbuin N, Anstey KJ, Abhayaratna W, Easteal S. Regional Brain Volumes and ADHD Symptoms in Middle-Aged Adults: The PATH Through Life Study. J Atten Disord. 2014; Feb 24. [Epub ahead of print]

Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. Dev Psychopathol. 2008 Summer;20(3):775-803.

Dias TG, Kieling C, Graeff-Martins AS, Moriyama TS, Rohde LA, Polanczyk GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. Rev Bras Psiquiatr. 2013;35(Suppl 1):S40-50.

Doyle R. The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2004 Jun;27(2):203-14.

Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity

disorder in the United States. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012;51(10):990-1002.e2.

Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, Gondro C, Henders AK, Lynskey M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. PLoS One. 2012;7(10):e47404.

Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006 Feb;36(2):159-65.

Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2010;33(1):159-80.

Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry. 2010;71(6):754-63.

Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010 Apr;19(4):353-64.

Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. 2007 May;190:402-9.

Feifel D. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Postgrad Med. 1996;100:207–211, 215–218.

Freitag CM, Rohde LA, Lempp T, Romanos M. Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010;19:311-323.

Friedrichs B, Igl W, Larsson H, Larsson JO. Coexisting psychiatric problems and stressful life events in adults with symptoms of ADHD--a large

Swedish population-based study of twins. J Atten Disord. 2012 Jan;16(1):13-22.

Gajria K, Mei L, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P, Xie J. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a systematic literature review. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2014 Aug; 10:1543–69.

Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Aug;36(8):1036-45.

Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. J Psychopharmacol. 2009;23(2):194-205.

Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44:159-68.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(5):311-9.

Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA. 2011 Dec 28;306(24):2673-83.

Halperin JM, Bédard AC, Curchack-Lichtin JT. Preventive interventions for ADHD: a neurodevelopmental perspective. Neurotherapeutics. 2012 Jul;9(3):531-41.

Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. J Abnorm Child Psychol. 1995 Dec;23(6):729-49.

Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA Psychiatry 2013; 70:185-198.

Haavik J, Halmøy A, Lundervold AJ, Fasmer OB. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother. 2010;10(10):1569–80.

Hill JC, Schoener EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 1996 Sep;153(9):1143-6.

Hinshaw SP, Owens EB, Zalecki C, Huggins SP, Montenegro-Nevado AJ, Schrodek E, et al. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. J Consult Clin Psychol. 2012 Dec;80(6):1041-51.

Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte Fernández V, Picado M, Bosch R, et al. Laminar thickness alterations in the fronto-parietal cortical mantle of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. PLoS One. 2012;7(12):e48286.

Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. J Pediatr. 2003;143(1):104-10.

Karam RG, Bau CH, Salgado CA, Kalil KL, Victor MM, Sousa NO, et al. Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. J Psychiatr Res. 2009 Apr;43(7):697-701.

Kasparek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD from Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. J Atten Disord. 2013 Oct 4.

Kessler RC, Adler L, Ames M, Barkley RA, Birnbaum H, Greenberg P, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. J Occup Environ Med. 2005;47(6):565-72.

Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, et al. Patterns and Predictors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Persistence into Adulthood: Results from the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry 2005; 57:1442–1451.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2006;163(4):716-23.

Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Heal Organization's World Mental Health Survey Initiative. World Psychiatry. 2007 Oct;6(3):168-76.

Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2010 Jan;167(1):14-6.

Kieling R, Rohde LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. Curr Top Behav Neurosci. 2012;9:1-16.

Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and Functional Outcome of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 33 Years Later. Arch Gen Psychiatry 2012, 69:1295–1303.

Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult

ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010;10:67.

Kooij JJ, Rösler M, Philipsen A, Wächter S, Dejonckheere J, van der Kolk A, van Agthoven M, Schäuble B. Predictors and impact of non-adherence in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder receiving OROS methylphenidate: results from a randomized, placebo-controlled trial. BMC Psychiatry. 2013 Jan 24;13:36.

Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry. 2010 Mar;196(3):235-40.

Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. Biol Psychiatry 2009; 65:46–54.

Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. Pediatrics. 2011 Mar;127(3):462-70.

Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, 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):585-90.

Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E. Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda; 2000. Disponível em: http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm.

Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. Br J Psychiatry. 2012;200(2):97-106.

Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Jun;36(6):737-44.

Ljung T, Chen Q, Lichtenstein P, Larsson H. Common etiological factors of attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behavior: a population-based study in sweden. JAMA Psychiatry. 2014 Aug 1;71(8):958-64.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. Arch Gen Psychiatry. 1993 Jul;50(7):565-76.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. Am J Psychiatry. 1998 Apr;155(4):493-8.

Matte B, Rohde LA, Grevet EH. ADHD in adults: a concept in evolution. Atten Defic Hyperact Disord. 2012 Jun;4(2):53-62.

Mattfeld AT, Gabrieli JD, Biederman J, Spencer T, Brown A, Kotte A, et al. Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. Brain. 2014 Sep;137(Pt 9):2423-8.

McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. Persistence of pharmacological treatment into adulthood, in UK primary care, for ADHD patients who started treatment in childhood or adolescence. BMC Psychiatry. 2012 Dec 5;12:219.

McCarthy S, Wilton L, Murray M, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. Management of adult attention deficit hyperactivity disorder in UK primary care: a survey of general practitioners. Health Qual Life Outcomes. 2013 Feb 22;11:22.

McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, Loo S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity

disorder: findings from multiplex families. Am J Psychiatry. 2005 Sep;162(9):1621-7.

Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Jun;23(6):534-41.

Moore E, Sunjic S, Kaye S, Archer V, Indig D. Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. J Atten Disord. 2013 Oct 17.

Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. CNS Spectr. 2013;18(6):296-306.

Moura HF, Faller S, Benzano D, Szobot C, von Diemen L, Stolf AR, et al. The effects of ADHD in adult substance abusers. J Addict Dis. 2013;32(3):252-62.

Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. J Nerv Ment Dis. 2002;190:147-157.

Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. Am J Psychiatry. 2011;168:1154-1163.

Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. Biol Psychiatry. 2007;15;61(12):1320-8.

NICE: National Collaborating Centre For Mental Health. Attention deficit/hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London: NICE, 2008.

Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. J Abnorm Psychol. 2010;119(1):1-17.

Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2007;21(1):10-41.

Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ. Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Manag Care Pharm 2007;13(7):570-7.

Olfson M, Huang C, Gerhard T, Winterstein AG, Crystal S, Allison PD, et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Feb;51(2):147-56.

Onnink AM, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J, et al. Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Mar;24(3):397-409

Pagani LS. Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Jul;44C:195-205.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007;164(6):942-8.

Polanczyk G, Caspi A, Houts R, Kollins SH, Rohde LA, Moffitt TE. Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12:

results from a prospectively studied birth cohort. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Mar;49(3):210-6.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol. 2014 Apr;43(2):434-42.

Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. Arch Gen Psychiatry. 2011 Nov;68(11):1122-34.

Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. Pediatr Res. 2011;69(5 Pt 2):69R-76R.

Ramos-Olazagasti MA, Klein RG, Mannuzza S, Belsky ER, Hutchison JA, Lashua-Shriftman EC, et al. Does childhood attention-deficit/hyperactivity disorder predict risk-taking and medical illnesses in adulthood? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Feb;52(2):153-162.e4.

Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Nov;39(11):1424-31.

Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, Yenokyan G, Greenhill L, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Mar;52(3):264-278.e2.

Rubia K, Cubillo A, Smith AB, Woolley J, Heyman I, Brammer MJ. Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to

boys with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp. 2010 Feb;31(2):287-99.

Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI, Smith AB, Brammer MJ, Radua J. Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Psychiatry. 2013 Oct 24.

Sato JR, Hoexter MQ, Castellanos XF, Rohde LA. Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. PLoS One. 2012;7(9):e45671.

Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. Pharmacoeconomics. 2005;23(1):93-102.

Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychopharmacol. 2012;26(6):753-65.

Shaw P, Eckstrand K, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. PNAS. 2007;104:19649-19654.

Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry. 2012: 72:191–197.

Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009;194(3):204-11.

Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. Behav Brain Res. 1998 Jul;94(1):127-52.

Sonuga-Barke EJ, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? J Child Psychol Psychiatry. 2010 Apr;51(4):368-89.

Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. European ADHD Guidelines Group. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. Am J Psychiatry. 2013 Mar 1;170(3):275-89.

Sousa NO, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Victor MM, Karam RG, et al. Smoking and ADHD: an evaluation of self medication and behavioral disinhibition models based on comorbidity and personality patterns. J Psychiatr Res. 2011 Jun;45(6):829-34.

Spencer, TJ. Neurobiology and genetics of ADHD in adults. CNS Spectr. 2008;13:5-7.

Steinhausen HC. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. Acta Psychiatr Scand. 2009;120(5):392-9.

Stergiakouli E, Thapar A. Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:551-60.

Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. Lancet. 1902;1:1008-12.

Swensen A, Birnbaum HG, Ben HR, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. J Adolesc Health. 2004;35(4):346-9.

Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry. 2013;54(1):3-16.

Treur JL, Willemsen G, Bartels M, Geels LM, van Beek JH, Huppertz C, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI, Vink JM. Smoking During Adolescence as a Risk Factor for Attention Problems. Biol Psychiatry. 2014 Jul 3. [Epub ahead of print]

Vaa T. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. Accid Anal Prev. 2014;62:415-25.

Valera EM, Brown A, Biederman J, Faraone SV, Makris N, Monuteaux MC, et al. Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. Am J Psychiatry. 2010;167:86-94.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Karam RG, et al. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(6):614-6.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CAI, Silva KS, Karam RG, Vitola ES, et al. Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with ADHD: results from a naturalistic study. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(2):1-9.

Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1935-44.

Yang HN, Tai YM, Yang LK, Gau SS. Prediction of childhood ADHD symptoms to quality of life in young adults: adult ADHD and anxiety/depression as mediators. Res Dev Disabil. 2013 Oct;34(10):3168-81.

Wender, P. Attention-deficit hiperactivity disorder in adults. New York, NY: Oxford University Press; 1995.

Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. Ann NY Acad Sci. 2001;931:1–16. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499858.

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. J Am Acad Child Psychiatry. 1985 Mar;24(2):211-20.

Weiss G, Hechtman L. Hyperactive children grown up: ADHD in children, adolescents, and adults. New York, NY: Guilford Press; 1993.

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry. 1976;33(12):1453-60.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Int Classif. 1992;10:1–267.

Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. J Clin Psychiatry. 2009 Nov;70(11):1557-62.

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry. 1976;33(12):1453-60.

8. ANEXOS

ANEXO 1 Fluxograma da sequência de busca do estudo de seguimento

ANEXO 2 Critérios diagnósticos do DSM-IV para o TDAH

ANEXO 3 K-SADS-E – Questionário para diagnóstico baseado no DSM-IV

ANEXO 4 Escala auto-aplicada de Barkley – questionário pessoal atual

ANEXO 5 Escala de Aderência do estudo de seguimento

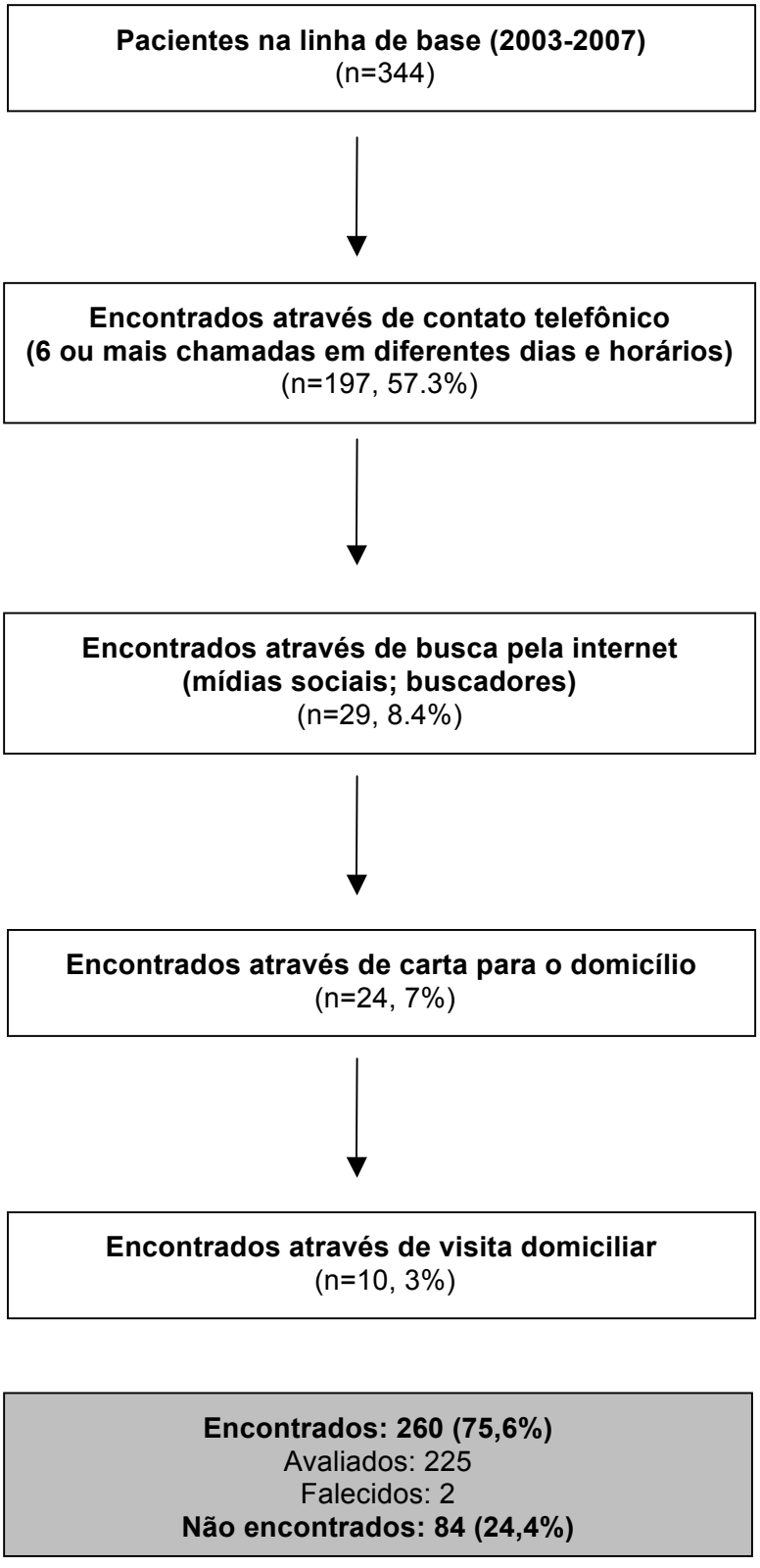
ANEXO 6 TCLE – Avaliação inicial

ANEXO 7 TCLE – Estudo de seguimento

ANEXO 8 Aprovação Comitê de Ética – Avaliação inicial

ANEXO 9 Aprovação Comitê de Ética – Estudo de seguimento

ANEXO 1 – FLUXOGRAMA DA SEQUÊNCIA DE BUSCA DO ESTUDO DE SEGUIMENTO



ANEXO 2

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (APA, 1994)

A. Ou **(1)** ou **(2)**

(1) Seis ou mais dos seguintes sintomas de desatenção persistiram pelo período mínimo de 6 meses, em grau mal adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

(a) Frequentemente não presta atenção a detalhes ou comete erros por omissão em atividades escolares, de trabalho ou outros

(b) Frequentemente tem dificuldades de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas

(c) Frequentemente parece não ouvir quando lhe dirigem a palavra

(d) Frequentemente não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não é devido a comportamento opositor ou incapacidade de entender as instruções).

(e) Frequentemente tem dificuldades para organizar tarefas e atividades

(f) Frequentemente evita, reluta, detesta se envolver em tarefas que exijam esforço mental continuo (como tarefas escolares ou deveres de casa)

(g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)

(h) Frequentemente é distraído por estímulos ambientais alheios à tarefa

(i) Frequentemente é esquecido em atividades diárias

(2) Seis ou mais dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram pelo período mínimo de 6 meses, em grau mal adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

(a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira

(b) Frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em situações nas quais se espera que permaneça sentado

(c) Frequentemente corre ou escala em demasia em situações impróprias (em adolescentes ou adultos pode ser apenas sensações subjetivas de inquietude)

(d) Frequentemente tem dificuldades de brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer

(e) Frequentemente está "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"

(f) Frequentemente fala em demasia

Impulsividade

(g) Frequentemente dá respostas precipitadas antes das perguntas terem sido completamente formuladas

(h) Frequentemente tem dificuldades de esperar a sua vez

(i) Frequentemente interrompe ou se intromete em assuntos alheios (p.ex., em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou desatenção causadores de comprometimento estavam presentes antes dos sete anos de idade.

C. Algum comprometimento causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (p.ex., na escola e em casa).

D. Deve haver claras evidências de comprometimento clinicamente importante no funcionamento social, acadêmico ou oposicional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno global do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico, nem são melhor explicados por outro transtorno mental (p.ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou transtorno de personalidade).

Codificar com base no tipo:

314.00 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo combinado: se tanto o critério A1 quanto o critério A2 são satisfeitos durante os últimos seis meses.

314.01 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo predominantemente desatento: se o critério A1é satisfeito, mas o Critério A2 não é satisfeito durante os últimos seis meses

314.02 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo predominantemente hiperativo/impulsivo: se o critério A2 é satisfeito, mas o critério A1 não é satisfeito durante os últimos seis meses.

Nota para codificação: Para indivíduos (em especial adolescentes e adultos) que atualmente apresentam sintomas que não mais satisfazem todos os critérios, especificar "em remissão parcial".

ANEXO 3

K-SADS-E (DSM-IV)

ATUAL

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você frequentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?

Você frequentemente comete erros nas tarefas, no trabalho, durante outras atividades?

Você comete erros banais por falta de atenção?

A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)

Você tem dificuldades em manter a atenção?

Você em geral tem problemas em fixar a atenção nas tarefas, em projetos ou em atividades recreativas? (ex. *Ler por muito tempo*)

A3. PARECE NÃO OUVIR

Você frequentemente parece não escutar o que lhe esta sendo dito?

Seus familiares, colegas e amigos frequentemente se queixam que você parece não estar prestando atenção (devaneando) ou não ouvindo o que lhe dizem?

As pessoas se queixam que você não ouve o que lhe dizem?

A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES ATÉ O FINAL

Você frequentemente não consegue terminar uma tarefa, deveres ou obrigações no trabalho? (ex. *seguir corretamente uma receita, ler um manual de instruções?*)

A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR

Você frequentemente tem dificuldades de se organizar em tarefas, no trabalho ou nas atividades?

A6. EVITAÇÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

Você tem a tendência a evitar ou não gostar de tarefas que demandem esforço mental contínuo (ex. leitura, trabalhos burocráticos, escrever, estudar)?

A7. FREQÜENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

Você perde coisas com frequência? Especialmente aquelas que são necessárias para realizar tarefas e atividades (ex. chaves, ferramentas, contas, material de escritório).

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distrai facilmente por estímulos externos?

Qualquer coisa consegue lhe tirar a atenção do que está realizando?

(ex. *Em lugares públicos não consegue conversar por se distrair facilmente*)

A9. MUITAS VEZES ESQUECE

Você se esquece facilmente de coisas que tem que realizar tais como encontros, pagar contas, entregar coisas no prazo certo?

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você frequentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?

Você frequentemente se contorce na sua cadeira?

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

Você tem dificuldade de ficar sentado por muito tempo em sua cadeira trabalhando, estudando, fazendo as refeições ou no cinema?

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, ficar mexendo em coisas sem muita objetividade? Incomodado quando se sente confinado/fechado

Você vivencia situações de inquietação? (ex. *sensação subjetiva de inquietação*)

B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

Você tem dificuldades em empreender atividades de lazer calmamente ou sozinho?

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARA RESPOSTAS

Você frequentemente responde antes que alguém tenha acabado de fazer as perguntas (afobado)?

B6. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ

Você tem dificuldades de esperar em filas ou esperar a sua vez em atividades ou situações em grupo?

B7. MUITAS VEZES "LIGADO NA TOMADA" OU AGE COMO "SE TIVESSE UM MOTORZINHO DENTRO DE VOCÊ"

Você frequentemente se sente “ligado na tomada” ou como se “tivesse um motorzinho”?

Sente-se desconfortável em permanecer parado por um período de tempo longo, como em restaurantes, encontros, etc

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

Você fala demais o tempo todo, mais do que as outras pessoas? Isto é um problema para você?

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

Você fala ou interrompe os outros quando estes estão falando, em jogos ou atividades; sem esperar que tenham terminado? Frequentemente? pode começar a utilizar coisas dos outros sem pedir ou receber permissão; adolescentes ou adultos podem se intrometer ou controlar o que outros estão fazendo).

C. CONTEXTOS

C1. COLÉGIO OU FACULDADE

Esses sintomas são percebidos no seu local de estudo? Você tem dificuldades no seu local de estudo?

0)Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

Esses sintomas são percebidos no seu local de trabalho? Você tem problemas no trabalho?

0)Ausente 1) Presente

C3. CASA

Esses sintomas são percebidos em casa? Você tem problemas em casa?

0)Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9)

0) Ausentes 1) Presentes

2) Seis (ou mais) dos sintomas de Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9).

0)Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAHA

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

ANEXO 4 - Barkley escala de sintomas atuais – questionário pessoal

Instruções: Por favor, circule o número próximo a cada item que melhor descreva seu comportamento ***durante os últimos 6 meses***.

Itens	Nunca ou rara-mente	Algumas vezes	Freqüen-temente	Muito freqüen-temente
1. Não consigo dar a devida atenção a detalhes ou cometo enganos por descuidos no meu trabalho	0	1	2	3
2. Sou inquieto com as mãos, os pés ou quando sentado	0	1	2	3
3. Tenho dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer	0	1	2	3
4. Levanto-me de minha cadeira em situações em que se espera que fique sentado	0	1	2	3
5. Não presto atenção quando se dirigem a mim	0	1	2	3
6. Sinto-me inquieto	0	1	2	3
7. Não sigo instruções e não concluo tarefas	0	1	2	3
8. Tenho dificuldade em me envolver em atividades de lazer em silêncio	0	1	2	3
9. Tenho dificuldade em organizar atividades e tarefas	0	1	2	3
10. Sinto-me “ligado na tomada” ou “movido a jato”	0	1	2	3
11. Evito, não gosto, ou reluto em fazer trabalhos que exigem esforço mental prolongado	0	1	2	3
12. Falo demais	0	1	2	3
13. Perco coisas necessárias para tarefas e atividades	0	1	2	3
14. Respondo perguntas antes que sejam completadas	0	1	2	3
15. Distraio-me facilmente	0	1	2	3
16. Tenho dificuldade em esperar a minha vez	0	1	2	3
17. Sou esquecido nas atividades cotidianas	0	1	2	3
18. Interrompo os outros e sou intrometido	0	1	2	3

Que idade você tinha quando estes problemas com a atenção, impulsividade ou hiperatividade começaram? _____ anos.

Em que extensão estes problemas que você acabou de assinalar interferem em sua capacidade nas seguintes áreas:

Áreas	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüente-mente	Muito freqüen-temente
1.Em casa com minha família	0	1	2	3
2.Trabalho	0	1	2	3
3.Interações sociais	0	1	2	3
4.Atividades comunitárias	0	1	2	3
5.Nos estudos	0	1	2	3
6.Namoro ou casamento	0	1	2	3
7.Finanças	0	1	2	3
8.Condução de veículos	0	1	2	3
9.Lazer	0	1	2	3
10.Responsabilidades diárias	0	1	2	3

Instruções: circule o número que melhor descreve seu comportamento ***nos últimos 6 meses.***

Comportamentos	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüente-mente	Muito fre-qüentemente
1. Perco as estribeiras	0	1	2	3
2. Discutir	0	1	2	3
3. Sou desafiador ou me recuso a seguir regras	0	1	2	3
4. Deliberadamente irrito os outros	0	1	2	3
5. Culpo aos outros pelos meus erros ou maus comportamentos	0	1	2	3
6. Os outros Irritam-me facilmente	0	1	2	3
7. Sou irritado e ressentido	0	1	2	3
8. Sou rancoroso ou vingativo	0	1	2	3

Escala de sintomas na infância (5 a 12 anos) questionário preenchido pelo paciente

Nome _____ Data ___/___/_____

Instruções: Por favor, circule o número próximo a cada item que melhor descreva seu comportamento ***dos 5 aos 12 anos***.

Itens	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüente-mente	Muito freqüen-temente
1. Não consiguia manter atenção firme a detalhes ou cometia enganos por descuido nos estudos	0	1	2	3
2. Era inquieto com mãos, pés ou ao sentar-me	0	1	2	3
3. Tinha dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer	0	1	2	3
4. Levantava-me de minha cadeira em situações em que se esperava que ficasse sentado	0	1	2	3
5. Não ouvia quando se dirigiam a mim	0	1	2	3
6. Sentia-me inquieto	0	1	2	3
7. Não seguia instruções e não concluía tarefas	0	1	2	3
8. Tinha dificuldade em me manter em silêncio nas atividades de lazer	0	1	2	3
9. Tinha dificuldade para me organizar em atividades e tarefas	0	1	2	3
10. Sentia-me “ligado na tomada” ou “movido a jato”	0	1	2	3
11. Evitava, não gostava, ou relutava em fazer trabalhos que exigiam esforço mental prolongado	0	1	2	3
12. Falava demais	0	1	2	3
13. Perdia objetos necessários para realizar tarefas e atividades	0	1	2	3
14. Respondia a perguntas antes que fossem completadas	0	1	2	3
15. Distraia-me facilmente	0	1	2	3
16. Tinha dificuldade em esperar a minha vez	0	1	2	3
17. Era esquecido para realizar atividades cotidianas	0	1	2	3
18. Interrompia e era intrometido com os outros	0	1	2	3

Em que extensão estes problemas que você acabou de assinalar interferiam em sua capacidade nas seguintes áreas ***quando você tinha de 5 a 12 anos***:

Áreas	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüen-temente	Muito freqüen-temente
1.Em casa com minha família	0	1	2	3
2.Trabalho	0	1	2	3
3.Interações sociais	0	1	2	3
4.Atividades comunitárias	0	1	2	3
5.Nos estudos	0	1	2	3
6.Namoro ou casamento	0	1	2	3
7.Finanças	0	1	2	3
8.Condução de veículos	0	1	2	3
9.Lazer	0	1	2	3
10.Responsabilidades diárias	0	1	2	3

Instruções: circule o número que melhor descreve seu comportamento
quando você tinha de 5 a 12 anos

Comportamentos	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüente-mente	Muito freqüen-temente
1. Perdia as estribeiras	0	1	2	3
2. Discutia	0	1	2	3
3. Era desafiador ou me recusava a seguir regras	0	1	2	3
4. Deliberadamente irritava os outros	0	1	2	3
5. Culpava os outros pelos meus erros ou maus comportamentos	0	1	2	3
6. Os outros Irritavam-me facilmente	0	1	2	3
7. Era irritado e ressentido	0	1	2	3
8. Era rancoroso ou vingativo	0	1	2	3

ANEXO 5

ESCALA DE AVALIAÇÃO DA ADERÊNCIA EM TDAH

I - Está em uso de medicação para TDAH?

A) SIM ( )

a. Qual medicação?_____ Qual dose?_____
   - Posologia:_____ Tempo de uso_____
b. Houve troca da medicação prescrita no PRODAH-A ( )Sim ( )Não
   i. Se sim, para qual:_____ dose_____
   ii. Há quanto tempo usa:_____
   iii. Há quanto tempo parou com a prescrita no PRODAH-A_____

B) NÃO ( ) Parou quando? Qual o tempo total de uso?_____

Qual o motivo da interrupção:_____

c. Medo de ficar dependente ( )
d. Custo do tratamento ( )
e. Dificuldade em conseguir médico psiquiatra ou neurologista ( )
f. Efeitos colaterais ( ) Quais:_____
g. Não notou melhora com o medicamento ( )
h. Esquecia de tomar a medicação, e fui parando ( )
i. Vergonha de tomar/ “Tarja preta” ( )
j. Pressão da família e dos amigos para que eu parasse ( )
k. Os sintomas do TDAH foram embora ( )
l. Acha que não precisa ( )
m. Outros ( ) Quais? _____

Houve sintomas na retirada? _____

II- Você acha que o diagnóstico do TDAH ajudou em sua vida?

Sim ( ) Não ( ) Quanto ajudou? (0 a 10) _____

III- Quanto o tratamento mudou a sua vida (1 a 10)? _____

IV- Você acredita ter TDAH? Quanto de 0 a 10 (em certeza de ter TDAH)? _____

ANEXO 6 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE – HCPA (AVALIAÇÃO INICIAL)

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institucional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 01-321 **Versão do Projeto:** 22/01/2002 **Versão do TCLE:** 22/01/2002

Pesquisadores:
PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU
CLAITON H. O. BAU
EUGENIO GREVET
CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO
BETINA CHAIT

Título: ESTUDO DAS BASES MOLECULARES DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.

Por pertencer a uma área temática especial este projeto somente poderá ser iniciado após a sua aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

Profa. Themis Reverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

ANEXO 7 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE – HCPA (ESTUDO DE SEGUIMENTO)

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

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100358 **Versão do Projeto:** 11/01/2011 **Versão do TCLE:** 11/01/2011

Pesquisadores:
CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO
FELIPE ALMEIDA PICON
KATIANE LILIAN DA SILVA
EDUARDO SCHNEIDER VITOLA
PAULA OLIVEIRA GUIMARAES DA SILVA
RAFAEL GOMES KARAM
CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU

Título: Estudo de seguimento de uma amostra de adultos com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: avaliação de desfechos psiquiátricos e psicossociais

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do HCPA/GPPG.

Porto Alegre, 16 de fevereiro de 2011.

Prof. Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO 8 – TCLE (AVALIAÇÃO INICIAL)

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Informação sobre o Estudo com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos (TDAHA)

Prezado(a) Senhor(a):

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pretendemos estudar a relação entre **Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto** (identificado com a sigla **TDAHA**) e suas características genéticas. Este é um transtorno freqüente em adultos, acometendo cerca de 3 em cada 100 pessoas. O TDAHA tende a prejudicar o rendimento e o progresso da pessoa em diferentes áreas da vida, como trabalho e relacionamento social, mas raramente é visto como transtorno (em geral as pessoas acham que é falta de força de vontade, de caráter, etc.). É um problema que com freqüência também se associa a outros, como uso de drogas e álcool ou alterações cíclicas de humor (altos e baixos, também descritos como Transtorno Bipolar de Humor). Existe uma impressão de que o tipo de maior complicação, que é o com Hiperatividade, tenha bases genéticas diferentes daquele que tem somente Desatenção.

As pessoas selecionadas para o estudo serão submetidas a uma avaliação psiquiátrica que será mantida sob sigilo absoluto. Se houver um diagnóstico psiquiátrico (Síndrome Psiquiátrica) esse será comunicado ao paciente. Esforços serão feitos no sentido de orientá-lo e encaminhá-lo para o tratamento adequado, dentro dos recursos do HCPA e da comunidade. O aconselhamanento genético, quando necessário, será oferecido pela equipe sob supervisão do geneticista membro da Equipe Professor Dr. Claiton Henrique Dotto Bau.

Caso o paciente preencha os critérios para o diagnóstico de TDAHA, será coletada 1 (uma) amostra de 10 mililitros (ml) de sangue no Laboratório do HCPA. Esta amostra será utilizada para a separação do material genético nela contido na forma de Ácido Desoxirribonuclêico, conhecido como DNA, ou ADN. A partir deste material extraído, serão estudadas mutações que fazem que seu portador possua um funcionamento mental alterado. O material coletado será guardado no Laboratório de Biologia Molecular do Professor Claiton Bau, no Campus do Vale da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, de uma forma especial sem descrição de nome, e com um número de código com chave de conhecimento exclusivo dos pesquisadores, para estudos posteriores de associação de outros genes como subtipos especiais desta doença. Quaisquer novos estudos serão submetidos previamente à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Em caso de qualquer dúvida, os pacientes são orientados a entrar em contato com o pesquisador Responsável, Dr. Paulo S. Belmonte de Abreu (fones 3316-8413 e 9191-1644) ou os executores deste trabalho, Dr. Eugênio Horacio Grevet (fone 3333-3734) e Dr. Carlos Alberto Iglesias Salgado (fone 3330-7818). Uma Cópia do Consentimento Informado ficará com o paciente.

Porto Alegre, ____ de _____de 200__.

Eu, _____ recebi as orientações necessárias para entender o presente estudo, assim como li a Informação do mesmo.

_____	_____	_____
Paciente	**Responsável**	**Pesquisador**

ANEXO 9 – TCLE (ESTUDO DE SEGUIMENTO)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação sobre o Estudo com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos (TDAHA)

Prezado(a) Senhor(a):

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pretendemos estudar a relação entre o **Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade no Adulto** (identificado com a sigla **TDAHA**) e outros transtornos psiquiátricos, bem como o impacto do TDAHA na vida das pessoas. Este é um transtorno freqüente em adultos, acometendo cerca de 3 em cada 100 pessoas. O TDAHA tende a prejudicar o rendimento e o progresso da pessoa em diferentes áreas da vida, como trabalho e relacionamento social, mas raramente é visto como transtorno (em geral as pessoas acham que é falta de força de vontade, de caráter, etc.). É um problema que com freqüência também se associa a outros, como uso de drogas e álcool ou alterações cíclicas de humor (altos e baixos, também descritos como Transtorno Bipolar de Humor).

As pessoas selecionadas para o estudo serão submetidas a uma avaliação clínica em relação aos sintomas atuais do TDAHA, e a aderência ao tratamento. Também serão avaliadas outras síndromes psiquiátricas que a pessoa possa vir a ter neste momento, como Transtornos de Humor e de Ansiedade. Se houver um diagnóstico psiquiátrico (síndrome psiquiátrica) esse será comunicado ao paciente. Esforços serão feitos no sentido de orientá-lo e encaminhá-lo para o tratamento adequado, dentro da comunidade.

A avaliação consiste em duas consultas de uma hora que podem ocorrer em um mesmo dia ou em dias separados, dependendo da disponibilidade dos participantes e dos pesquisadores. É importante colocar que o participante, mesmo após ingressar no estudo, poderá decidir por abandoná-lo em qualquer parte do mesmo, sem qualquer prejuízo ao cuidado recebido. Os resultados desta pesquisa serão publicados em conjunto, sem mostrar o nome dos participantes. Durante a avaliação, o entrevistado terá como benefício a oportunidade de uma nova avaliação psiquiátrica geral e específica (TDAHA), sendo que o pesquisador estará disponível para atualizar o participante em relação aos avanços relacionados ao TDAHA desde que o participante foi avaliado pela primeira vez. Não faz parte da avaliação nenhum procedimento invasivo ou que traga risco direto para o entrevistado, porém, durante a entrevista, algum assunto que o entrevistado considere constrangedor pode ser abordado. Caso isso ocorra, o partipante tem o direito de não responder a pergunta ou de não conversar sobre o assunto.

O participante terá o direito de ser resssarcido com os seus custos relacionados com transporte até o local da entrevista (este item cobre transporte público através de ônibus e lotações).

Em caso de qualquer dúvida, o partipante pode entrar em contato com o pesquisador através do Serviço de Psiquiatria do HCPA (fone: 3359-8294), ou do telefone 9105-0252. Em caso de dúvida quanto aos aspectos éticos deste trabalho, o participante pode entrar em contato com o Centro de Ética em Pesquisa do HCPA (fone 3359-8304). Uma Cópia do Consentimento Informado ficará com o paciente.

Porto Alegre, ____ de _____de 201__.

Eu, _____ recebi as orientações necessárias para entender o presente estudo, assim como li a Informação do mesmo.

_____	_____
Paciente	**Pesquisador responsável pelo TCLE**