

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM
METILFENIDATO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE COM E SEM
CRITÉRIO DE IDADE DE INÍCIO DE SINTOMAS ANTES DOS 7
ANOS**

Marcelo Calcagno Reinhardt

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luís Augusto Paim Rohde

NOVEMBRO/2007

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Luís Augusto Paim Rohde pelos sábios ensinamentos, pela disponibilidade para orientar, integridade, e exigência de um trabalho de qualidade.

Aos meus pais, Osvaldo e Marlene, e aos meus irmãos, Leandro e Luciana, pelo amor incondicional, por acreditarem em meu potencial, por estarem sempre ao meu lado mesmo neste período em que estamos longe fisicamente – podem ter certeza, estivemos sempre próximos no coração; e aos meus sobrinhos, Caroline e Arthur, por serem esse alegre sopro de vida nova para minha família.

Aos mestres da Universidade Federal de Pelotas, em especial ao Prof. Maurício Silva de Lima, por ter me auxiliado na decisão de fazer medicina, por ter me guiado no interesse por pesquisa científica de qualidade, e por ter sido um grande amigo no momento de me incentivar a fazer psiquiatria infantil.

Aos mestres do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial aos professores da Psiquiatria da Infância e Adolescência, pela incansável tarefa de ensinar, pela dedicação a serem exemplo de profissionais a seguir.

Aos meus amigos, pela parceria de todas as horas, pela família que foram quando estive longe da minha, por me apoiarem nesta jornada.

Aos pacientes, que tanto auxiliaram em minha formação profissional, desde o início, e seguem me ensinando.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA NO TDAH.....	16
2.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	18
3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TDAH.....	29
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
5 OBJETIVOS.....	56
6 PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS.....	57
7 ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	58
8 ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS.....	88
9 CONCLUSÕES.....	117
ANEXO 1 - Escala Swanson, Nolan, e Pelham-versão IV (SNAP-IV).....	119

LISTA DE ABREVIATURAS

ADRA2A	gene para o receptor adrenérgico α 2A
ASRS	Adult Self-Report Scale
CBCL	Attention Problem Scale of the Child Behavior Checklist-Parent and Teacher versions
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 ^a edição
CRS-R	Conner's Parent and Teacher Rating Scales
DAT	Proteína transportadora de dopamina
DAT1	gene para a proteína transportadora de dopamina
DICA	Entrevista Diagnóstica para Crianças e Adolescentes
DRD4	gene para o receptor dopaminérgico D4
DRD5	gene para o receptor dopaminérgico D5
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4 ^a edição
HTR1B	gene do receptor 1B de serotonina 5-hydroxytryptamine
K-SADS-E	Entrevista Semi-Estruturada para Diagnóstico em Psiquiatria da Infância, versão epidemiológica
MFD	Metilfenidato
MTA	Multimodal Treatment Study
NIMH-DISC	Entrevista para Diagnóstico em Crianças do National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
OROS	sistema de liberação osmótica oral
SLC6A3	gene solute carrier family 6, member 3
SNAP-IV	Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV
SNAP25	gene Synaptosome-associated protein de 25 kDa

SNPs	poliformismos de nucleotídeo individual (single nucleotide polymorphisms)
SPETC	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade
WRAADS	Wender-Reimherr Adult ADD Scale

LISTA DE FIGURAS

Artigo versão em Português

Figura 1. Diagrama Mostrando Critérios Utilizados para Inclusão nas Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos Neste Estudo Naturalístico.....86

Figura 2. Diferença no Escore Total da SNAP-IV (linha de base até 1 mês de tratamento) Entre os Grupos de TDAH (TDAH pleno versus TDAH de Início Tardio) nas Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos.....87

Artigo versão em Inglês

Figure 1. Flow Chart Showing Criteria Used for Inclusion in the Samples of Children/Adolescents and Adults in This Naturalistic Study.....115

Figure 2. Difference in the SNAP-IV Total Score (baseline through 1 month of treatment) Between ADHD Groups (full ADHD versus late-onset ADHD) in Samples of Children/Adolescents and Adults.....116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios Diagnósticos do TDAH segundo o DSM-IV.....19

Artigo versão em Português

Tabela 1. Dados Demográficos, Escores de QI, Perfil Comórbido, e Doses Finais de Metilfenidato em Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos Apresentando Com Diagnósticos de TDAH Pleno e TDAH de Início Tardio.....85

Artigo versão em Inglês

Table 1. Demographic Data, IQ, Comorbid Profile and Final Doses of Methylphenidate in Samples of Children /Adolescents and Adults Presenting With Diagnoses of Full ADHD full and Late-Onset ADHD.....114

RESUMO

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) é um transtorno psiquiátrico que causa prejuízo significativo desde a infância, mas que igualmente tem um impacto negativo na vida adulta, para aqueles indivíduos que permanecem com o transtorno. Cada vez mais, os sistemas classificatórios modernos definem os transtornos mentais a partir de dados provenientes de pesquisas bem conduzidas metodologicamente. O critério de idade de início de sintomas causando prejuízo antes dos 7 anos para o diagnóstico de TDAH, presente tanto no Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4ª Edição (DSM-IV) quanto de uma forma modificada na Classificação Internacional de Doenças – 10ª Edição (CID-10), foi determinado por uma decisão de comitê. Estudos iniciais não têm corroborado a validade desse critério para o diagnóstico do transtorno.

Objetivos

Esse estudo tem por objetivo avaliar a resposta ao tratamento com metilfenidato em pacientes com TDAH com e sem o critério de idade de início dos sintomas, mas que preenchem todos os demais critérios da DSM-IV para TDAH.

Métodos

Foram avaliadas duas amostras clínicas independentes provenientes do Programa de TDAH da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – PRODAH/UFRGS, sendo uma composta de 180 crianças e adolescentes (4–17 anos de idade) e a outra composta de 111 adultos (18 anos de idade ou mais). A medicação utilizada foi o metilfenidato, sendo a dose mínima de 0.30mg/kg/dia. A resposta ao tratamento foi avaliada em sujeitos sem tratamento prévio com metilfenidato, utilizando-se a Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV (SNAP IV) na linha de base e depois de 1 mês de tratamento. Os dados foram coletados entre Janeiro de 2000 e Janeiro de 2006.

Resultados

Em ambas as amostras estudadas os sujeitos com diagnóstico de TDAH pleno não tiveram uma resposta melhor ao metilfenidato em doses ao redor de 0.50mg/kg/dia do que os sujeitos com TDAH de início tardio. Na amostra de adultos, encontrou-se uma resposta melhor ao metilfenidato para os sujeitos com TDAH de início tardio em comparação àqueles com diagnóstico pleno, mesmo após ajuste para confundidores (escore total do SNAP-IV na linha de base, tipos de TDAH) (crianças e adolescentes: $F = 0.865$, $p = .354$; adultos: $F = 5.760$, $p = .018$).

Conclusão

Os resultados corroboram aqueles encontrados nos demais estudos que questionam a validade deste critério de idade de início de sintomas para o diagnóstico do TDAH. Nossos resultados sugerem que os clínicos devem considerar a possibilidade do tratamento com metilfenidato para os sujeitos com TDAH de início tardio.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, TDAH, metilfenidato, estimulantes, critério de idade de início de sintomas.

Abstract

Introduction

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a psychiatric disorder that causes significant impairment since childhood, but it also has a negative outcome in adulthood, for those who maintain the diagnosis. Modern classificatory systems define mental disorders based on data from well conducted investigations. The age-at-onset of impairment criterion for ADHD diagnosis is present both in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) and in the International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10) in a modified format (age-of-onset of symptoms). However, it was determined by a committee decision. Initial studies have not corroborated the validity of this criterion for ADHD diagnosis.

Objectives

This work aims to assess response to methylphenidate treatment in ADHD patients with and without this age-at-onset criterion, but fulfilling all other DSM-IV criteria for ADHD.

Method

Two independent clinical samples deriving from the ADHD Outpatient Clinic at the Federal University of Rio Grande do Sul – PRODAH/UFRGS were evaluated, one comprised of 180 children and adolescents (4-17 years of age), and the other comprised of 111 adults (18 years old or older). The medication used was methylphenidate in a minimum dose of 0.30 mg/kg/day. Response to

treatment was assessed in drug-naive subjects for methylphenidate using the Swanson, Nolan, and Pelham Scale - version IV (SNAP-IV) at baseline and after one month of treatment. Data were collected from January 2000 to January 2006.

Results

In both samples, subjects with the full diagnosis did not have a better response to MPH at doses around 0.5 mg/kg/day than the late onset ADHD subjects. In the adults' sample, we found a better response to MPH in subjects with late onset ADHD compared to those with full diagnosis, even after adjustment for confounders (baseline total score at the SNAP-IV, and ADHD types) (children and adolescents: $F = 0.865$; $p = .354$; adults: $F = 5.760$; $p = .018$).

Conclusions

These results corroborate those found in other studies that challenged the validity of this age-at-onset criterion for ADHD diagnoses. Our results suggest that clinicians should consider the possibility of methylphenidate treatment for subjects with late-onset ADHD.

Key-words: Deficit-Attention/Hyperactivity Disorder, ADHD, methylphenidate, stimulants, age-at-onset criterion.

1. Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade é caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade, e impulsividade, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4ª Edição (DSM-IV) (1). Os critérios são semelhantes aos utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (2), porém a nomenclatura usada nesse último sistema é a de Transtorno Hipercinético. É um transtorno psiquiátrico de grande importância em saúde pública, considerando os problemas causados seja na infância e adolescência, na escola; seja na idade adulta, no trabalho; ou em ambas, nos relacionamentos com os demais (3, 4, 5).

Um estudo de meta-análise recente (6) englobando 102 estudos com um total de 171.756 sujeitos até 18 anos de todas as regiões ao redor do mundo encontrou uma prevalência de TDAH de 5.29%. Os achados deste estudo sugerem que a localização geográfica tem papel limitado na variabilidade de dados de prevalência dos estudos incluídos, e que isto pode melhor ser explicado pela heterogeneidade da metodologia aplicada nos diversos estudos. É esperado que até 60% dos indivíduos com TDAH persistam na vida adulta com esse transtorno (7).

Além disso, o uso de serviços de saúde pelos indivíduos com TDAH ao longo da vida causa um grande impacto econômico (8), por ser um dos transtornos mais referidos em cuidados primários (9). Outro fator de importância do TDAH é a alta presença de comorbidades com transtornos psiquiátricos já na infância, como Transtorno Bipolar do Humor, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno de Oposição e Desafio, Transtorno de Conduta,

Transtorno de Uso de Substâncias (10). A presença de comorbidades também ocorre na vida adulta (11).

Assim, considerando-se a alta prevalência do TDAH ao longo do ciclo de vida e o impacto significativo na vida dos portadores, torna-se importante o estudo cuidadoso dos critérios diagnósticos para o transtorno, permitindo a identificação de um grupo, o mais homogêneo possível, de pacientes que apresentem prejuízo funcional e possam se beneficiar de estratégias de tratamento.

2. Revisão da Literatura

2.1 Avaliação diagnóstica no TDAH

O diagnóstico de TDAH é estritamente clínico, baseando-se em critérios clínicos bem definidos de classificações como a DSM-IV (1) e a Classificação Internacional de Doenças – 10ª Edição (CID-10) (2). Os critérios da DSM-IV para TDAH encontram-se no anexo 1.

Além da entrevista clínica, o paciente pode ser avaliado através de escalas de aferição de sintomas aplicadas aos pais e professores, para que a presença de sintomas em dois ambientes possa ser verificada. É considerada recomendação, baseada em evidência empírica rigorosa, a avaliação de crianças e adolescentes com os pais e o paciente. Além disso, obtenção de informações da escola do paciente ou de outro ambiente que frequenta, para avaliação de sintomas de TDAH baseando-se nos 18 itens do DSM-IV, assim como para a presença de transtornos psiquiátricos comórbidos (12). Existem inúmeras escalas disponíveis para esse fim, tais como a “Conner’s Parent and Teacher Rating Scales” (CRS-R) (13) e o “Attention Problem Scale of the Child Behavior Checklist-Parent and Teacher versions” (CBCL) (14). Entretanto, poucas tiveram a sua validade de tradução avaliada para a língua portuguesa. A Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV (SNAP IV) (15) inclui todos os 18 sintomas de TDAH descritos na DSM-IV baseando-se em escores de 0 a 3, e tem sido amplamente utilizada em investigações de TDAH incluindo aquelas designadas para avaliações de intervenções clínicas (16). A consistência interna do SNAP-IV varia de boa a excelente (17), sendo que em um estudo

prévio, foi obtido um coeficiente α de Cronbach de .74 para a escala completa (26 itens). (18). O SNAP-IV teve a sua validade de tradução para o português verificada recentemente (19).

Entrevistas estruturadas ou semi-estruturadas são úteis para o diagnóstico de TDAH, como a Entrevista Diagnóstica para Crianças e Adolescentes (DICA) e a Entrevista para Diagnóstico em Crianças do National Institute of Mental Health (NIMH-DISC) (20, 21); assim como para adultos, a Entrevista Clínica Estruturada-Revisada do DSM-IV (22) e a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (23). Não devem, entretanto, ser utilizadas como substitutas da entrevista clínica (24).

Dentre estas entrevistas, a Entrevista Semi-Estruturada para Diagnóstico em Psiquiatria da Infância, versão epidemiológica (K-SADS-E) (25), é de grande auxílio diagnóstico em TDAH (26). A K-SADS-E, já traduzida para o português, é utilizada tanto clinicamente como para pesquisa (27, 28), Em nosso meio, a concordância inter-entrevistadores para TDAH em crianças e adolescentes foi significativa (coeficiente $\kappa = 0.94$; $p < 0.001$) (29). Em adultos, a concordância inter-entrevistadores para TDAH apresentou coeficientes κ de 1.00 para diagnóstico de TDAH no passado, 0.91 para o subtipo de TDAH no passado, 1.00 para diagnóstico corrente de TDAH e 0.95 para diagnóstico de subtipo corrente de TDAH (30).

2.2 Critérios Diagnósticos

De acordo com o DSM-IV (1), o TDAH subdivide-se em 3 grupos ou subtipos: desatento, hiperativo/impulsivo, ou combinado. A descrição dos sintomas nas três dimensões pode ser visualizada na Tabela 1. É preciso que pelo menos 6 de 9 sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade estejam presentes de forma freqüente nos últimos 6 meses para se fazer o diagnóstico, satisfazendo assim o critério A. O mais comum dos subtipos em ambientes clínicos é o combinado, representando cerca de 50 a 75% de indivíduos com TDAH atendidos, enquanto o subtipo desatento responde por 20 a 30%, seguido do subtipo hiperativo-impulsivo, com menos de 15% (31-33). Enquanto a CID-10 (2) menciona uma lista de sintomas bastante similar a do DSM-IV, recomenda uma maneira diferente para estabelecer o diagnóstico, o que demonstra falta de acordo entre as classificações disponíveis. Assim, a CID-10 requer um número mínimo de sintomas nas 3 dimensões citadas acima.

Há ainda outras diferenças em relação ao diagnóstico entre DSM-IV e CID-10. Uma delas diz respeito ao diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos que podem ser feitos concomitantemente, visto que, enquanto o DSM-IV aceita diagnósticos de humor, ansiedade, como comorbidades, a CID-10 os considera como diagnósticos de exclusão (1,2).

Sørensen et al. (34) encontraram que o diagnóstico de TDAH pelo DSM-IV ocorre mais vezes em relação à CID-10, corroborando que as diferenças entre as classificações diagnósticas podem ser um problema neste transtorno.

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos do TDAH segundo o DSM-IV

A. Ou (1) ou (2)

(1) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Desatenção:

- (a) freqüentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras
- (b) com freqüência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (c) com freqüência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra
- (d) com freqüência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)
- (e) com freqüência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades
- (f) com freqüência evita, antipatiza ou reluta a envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)
- (g) com freqüência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por exemplo, brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)
- (h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa
- (i) com freqüência apresenta esquecimento em atividades diárias

(2) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

- (a) freqüentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira
- (b) freqüentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado
- (c) freqüentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação)
- (d) com freqüência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- (e) está freqüentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"
- (f) freqüentemente fala em demasia

Impulsividade:

- (g) freqüentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas
- (h) com freqüência tem dificuldade para aguardar sua vez
- (i) freqüentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por exemplo, intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

C. Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por exemplo, na escola [ou trabalho] e em casa).

D. Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por exemplo, transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou um transtorno da personalidade).

Achados de diversos estudos são bastante consistentes, sugerindo um construto bi-dimensional para os sintomas de TDAH em amostras não-referidas (35, 36). Assim, há evidências apoiando a proposta do DSM-IV de 3 tipos de TDAH: combinado, predominantemente desatento, e predominantemente

hiperativo/impulsivo (1). Mais ainda, há diversos estudos sugerindo diferentes perfil neuropsicológico, substrato neurobiológico, padrões de comorbidade, distribuição de gênero e prejuízo, de acordo com estes tipos de TDAH (37-40).

Há ainda outra questão em relação ao critério A: tanto a DSM-IV quanto a CID-10 atribuem os mesmos valores preditivo positivo e negativo aos 18 sintomas listados como critérios de TDAH. Em outras palavras, os clínicos têm que contar sintomas, checando se são atingidos os 6 sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, atribuindo o mesmo peso para cada sintoma (cada um conta como 1). Infelizmente, o mesmo peso para cada sintoma nunca foi testado em estudos de campo. Assim, não há dados apoiando, por exemplo, que *“é facilmente distraído por estímulos alheios às tarefas”* (Critério A, tipo desatento, item “h” da tabela 1) tem a mesma eficiência diagnóstica para o TDAH do que *“com freqüência apresenta esquecimento em atividades diárias”* (Critério A, tipo desatento, item “i” da tabela 1). Mais ainda, há a exigência de que todos os sintomas ocorram frequentemente. Investigações recentes em amostras de adultos têm documentado que diferentes níveis de frequência em cada sintoma determinam uma melhor performance para o diagnóstico de TDAH em escalas de triagem para TDAH como a “Adult Self-Report Scale” (ASRS) (41). Assim, por exemplo, *‘... tem dificuldade em organizar suas coisas quando diante de uma tarefa que requeira organização’* precisa ser endossada às vezes, enquanto que o sintoma: *‘quando você tem uma tarefa que requer pensamento mental prolongado, você evita ou adia o início?’* precisa ser endossada frequentemente na ASRS. Todas essas hipóteses precisam ser testadas utilizando-se modernas técnicas estatísticas como as da Teoria de resposta ao item em amostras não-referidas (42, 43).

O critério C do DSM-IV especifica que: algum prejuízo causado pelos sintomas deva estar presente em dois ou mais contextos (por ex., na escola [ou trabalho] e em casa). Isto é importante, pois sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade que ocorrem somente na escola podem ser devido a um sistema de ensino inadequado, assim como sintomas que ocorrem somente em casa podem se dever a um funcionamento familiar caótico. (44).

Um problema adicional, ao avaliarmos esse critério assim como os sintomas provenientes do critério A, é a questão da concordância entre informantes (criança, pais, professores). Os pais parecem ser bons informantes para sintomas de TDAH (45), enquanto as crianças tendem a minimizar os sintomas. Os professores podem superinformar os sintomas, principalmente quando há outro transtorno disruptivo associado. A informação dos professores torna-se menos válida na adolescência devido ao grande número de professores que passam pouco tempo com o aluno, e passam a ter menos capacidade para avaliá-lo adequadamente. A avaliação diagnóstica deve ser conduzida com pelos 3 informantes, pelo discutido. (44, 46).

Adultos podem estar envolvidos em muitas atividades, o que pode dificultar o acesso ao prejuízo em dois ou mais ambientes, mas talvez seja necessário levar em consideração os sintomas em muitos contextos, como vida conjugal, familiar e social, trabalho, administração de recursos financeiros. A questão do informante é outro problema no adulto, visto que em geral é o paciente o único a relatar os sintomas, época em que iniciaram e o momento de início de prejuízo associado, e muitas vezes pode não avaliar adequadamente o grau de prejuízo atual (47).

Também deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional – critério D da DSM-IV. Sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade sem prejuízo podem significar muito mais um estilo de funcionamento ou temperamento, e não um transtorno psiquiátrico (44). Assim, a avaliação de prejuízo funcional deve levar em consideração alguns aspectos, como: a) a potencialidade do paciente, visto que aqueles com melhores capacidades cognitivas podem compensar parcialmente os sintomas, e apesar de funcionarem abaixo de suas potencialidades, podem estar próximos à média de acordo com as expectativas para sua idade cronológica e meio cultural; b) a avaliação de prejuízo funcional não deve se restringir apenas às notas da escola. O psiquiatra clínico deve avaliar cuidadosamente a interferência potencial dos sintomas nas relações de amizade do paciente (por exemplo, frequência de brigas por condutas impulsivas), nas relações familiares (por exemplo, tempo e grau de conflito familiar na hora da lição de casa), na sua história médica (por exemplo, fraturas ou suturas de repetição), na sua história de vida (por exemplo, frequência de infrações de trânsito); c) delimitar o quanto o prejuízo funcional é devido aos sintomas do transtorno ou à presença de comorbidades (48).

O critério E da DSM-IV especifica que os sintomas não devem ocorrer exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade). A exclusão de um Transtorno Invasivo de Desenvolvimento, como autismo também é requerido na CID-10. Entretanto, a exclusão do

diagnóstico de TDAH na presença de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento não é apoiado por dados empíricos. Diversos trabalhos recentes têm demonstrado que: a) a sintomatologia de TDAH pode ocorrer frequentemente em pacientes com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (49), e traços autísticos são comuns em crianças de amostras populacionais que preencheram critérios para TDAH (50); b) deve haver uma suscetibilidade genética similar para os dois transtornos (51); c) crianças com critérios de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e altos escores em uma escala para TDAH têm um significativo pior desfecho e uma mais abrangente psicopatologia do que aquelas com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e baixo escore de sintomas de TDAH (52); d) algumas medidas de linguagem pragmática podem diferenciar crianças com TDAH e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (53); e) o prejuízo no funcionamento executivo é mais global em Transtorno Invasivo do Desenvolvimento do que em TDAH (54); f) os sintomas de TDAH devem ser tratados com sucesso em crianças com Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e o reconhecimento do diagnóstico duplo pode ser essencial para a condução de tratamentos (55). Finalmente, não há qualquer razão conceitual para excluir-se o diagnóstico de TDAH na presença de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento se este diagnóstico não é excluído na presença de Retardo Mental. Assim, este item igualmente precisa ser revisado.

Entretanto, a diferença mais marcante entre as classificações diagnósticas está no critério B da DSM-IV, que menciona que é necessário que alguns dos sintomas de TDAH já apresentem prejuízo antes dos 7 anos de idade. A CID-10 também define uma idade de início dos sintomas, considerando início antes

dos 6 anos, mas não menciona prejuízo. Embora seja amplamente aceito que o TDAH com frequência inicia na infância inicial, esta definição para uma idade de início dos sintomas ainda gera muito debate (56, 57).

Este estudo avaliou especialmente este critério de idade de início dos sintomas no TDAH, considerando que apesar de ser utilizado por mais de 2 décadas, sua implementação e manutenção foi baseada na experiência clínica de comitês formados para criar os critérios diagnósticos, mas não em pesquisa empírica.

Clinicamente, acreditava-se que o critério de idade de início dos sintomas facilitaria o diagnóstico diferencial entre o TDAH real e o surgimento tardio de problemas de comportamento e/ou desatenção relacionados a estresse escolar ou sentimentos de inadequação. Porém, o modelo etiológico atual para o TDAH leva em consideração questões de interação gene-ambiente. Do ponto de vista genético, considera-se a implicação de vários genes na etiologia do transtorno, cada um deles com um pequeno efeito (58), e assim é sugerido que a expressão destes genes depende de fatores ambientais para ocorrer. Como a suscetibilidade genética de cada indivíduo para o transtorno pode variar grandemente, a expressão destes genes pode também depender da demanda imposta pelas adversidades ambientais. Mesmo se um sujeito apresenta, na infância, uma menor vulnerabilidade genética, pode ainda assim manifestar o TDAH cedo na vida caso tenha sido criado em um ambiente muito estressor, como uma escola bastante exigente. E pode manifestar o TDAH mais tarde, se enfrenta maiores demandas ambientais tardiamente na vida.

Considerando a dificuldade em determinar retrospectivamente os problemas da primeira infância para compor o quadro clínico de um transtorno

definível, um estudo sugeriu que os relatórios escolares prévios deveriam ser revisados para ajudar na documentação de problemas anteriores à idade de 7 anos (59).

Outra questão vinculada ao critério de idade de início dos sintomas do TDAH é em relação aos sujeitos participantes em estudos clínicos. Mantendo-se o critério, acredita-se que haveria mais homogeneidade nas amostras para pesquisa (56).

Há, entretanto, muito a ser dito contra estes argumentos aparentemente lógicos. Green et al. (60) mostraram que a lembrança exata da idade de início dos sintomas pelos pais tinha confiabilidade apenas moderada após o período de 1 ano. Em adultos, esta questão toma proporções mais impressionantes. Mannuzza et al. (60) encontraram, em um estudo longitudinal, que apenas 27% dos adultos com um diagnóstico confirmado de TDAH na infância seriam corretamente identificados como tendo TDAH na infância baseados na avaliação quando adultos. Assim, o dilema para o processo diagnóstico torna-se ainda maior quando acessando TDAH em adultos (46).

Entretanto, o argumento mais sólido contra a inclusão deste critério no sistema de classificação é que nenhuma pesquisa sistemática havia sido realizada para validar este critério de idade de início dos sintomas até a publicação do DSM-IV.

Há mais de 30 anos, Robins e Guze (62) propuseram uma estratégia para acessar a validade de construtos diagnósticos em transtornos psiquiátricos que havia sido usada em várias investigações (63, 64). Consistia de 5 fases: descrição clínica, estudos de laboratório, exclusão de outros transtornos, estudos de seguimento, estudos de família.

Em relação aos transtornos psiquiátricos de crianças e adolescentes, Jensen et al. (65) adaptaram essa estratégia incluindo 8 critérios: fenomenologia clínica; fatores demográficos, psicossociais e biológicos; fatores de genética familiar e ambientais; história natural e resposta a intervenção.

Diversas investigações utilizaram alguns destes parâmetros para determinar a validade do critério de idade de início de sintomas do TDAH. Em relação à fenomenologia clínica, 380 jovens de 4 a 17 anos de idade foram avaliados (66) quanto à validade do critério de idade de início, utilizando-se dados de estudos de campo com o DSM-IV. Não houve diferenças significativas em condições comórbidas ou grau de prejuízo, entre o grupo com idade de início depois dos 7 anos e o grupo de idade de início antes dos 7 anos. Este estudo encontrou um grande número de indivíduos classificados como TDAH de início tardio: 18% dos que tinham o tipo combinado, 2% dos que tinham o tipo hiperativo/impulsivo, e 43% dos que tinham o tipo desatento, reforçando a idéia de que muitos pacientes não receberiam o diagnóstico conforme o DSM-IV, mesmo apresentando claro prejuízo funcional.

Rohde et al (67), utilizando critérios do DSM-IV, estudaram uma amostra de 191 adolescentes brasileiros, e encontraram padrões de sintomatologia, comorbidades com transtorno de comportamento disruptivo, e prejuízo global em sujeitos com TDAH de início tardio mais similares a adolescentes com TDAH do que os sem TDAH.

Willoughby et al. (68) analisaram entrevistas de 1422 crianças (9 a 16 anos de idade). Em sujeitos com TDAH dos tipos desatento e combinado, elevados nível de sintomas, independente da sua idade de início, estavam

associados com mais prejuízo. Não houve diferença entre os grupos de início precoce ou tardio em relação à comorbidade no grupo desatento. Entretanto, sujeitos com início precoce no grupo combinado apresentavam maiores risco de comorbidade com transtorno disruptivo do comportamento e propensão a receberem tratamento e a utilizarem serviços de saúde mental. Os achados deste estudo sugerem que há implicações clínicas diferentes para o critério de idade de início dependendo do subtipo de TDAH. Rucklidge and Tannock (69) preliminarmente compararam 4 grupos de adolescentes: 6 sujeitos com TDAH de início na adolescência, 6 com TDAH com início na infância ainda com sintomas, 6 com TDAH em remissão, e 6 controles sem TDAH. Os adolescentes com TDAH de início na infância mostraram maiores déficits cognitivos do que os adolescentes com TDAH de início na adolescência. Os autores sugerem que observar estritamente o critério de idade de início é válido na avaliação dos pacientes.

Em uma amostra referida de adultos com TDAH, Hesslinger et al. (70) dividiram 50 pacientes em subgrupos com TDAH de início precoce e tardio. Eles encontraram que ambos os sujeitos com TDAH de início precoce e tardio apresentaram comorbidades psiquiátricas e severidade de sintomas similares.

Faraone et al. (71) compararam 4 grupos de adultos, sendo TDAH pleno, TDAH de início tardio, TDAH subclínico e não-TDAH. Encontraram padrões de uso de substâncias – nicotina e maconha – significativamente maiores em todos os grupos de TDAH em relação aos sujeitos não-TDAH.

Em relação a fatores psicossociais, Faraone et al. (72) compararam 127 sujeitos adultos com todos os critérios para TDAH de início na infância com 79

adultos com todos os critérios para TDAH exceto o critério de idade de início utilizando uma extensa bateria neuropsicológica para analisar déficits no funcionamento executivo. Não houve diferenças significativas entre os sujeitos com TDAH de início tardio e com TDAH pleno no prejuízo neuropsicológico, comorbidades psiquiátricas e prejuízo funcional similares.

Em relação à história familiar, Faraone et al. (73) analisaram a mesma amostra de adultos mencionada acima. Entrevistadores treinados extensivamente avaliaram história familiar psiquiátrica através de entrevistas psiquiátricas. Novamente, nenhuma diferença significativa surgiu na comparação entre os sujeitos com TDAH de início tardio e com TDAH pleno em padrões de transmissão familiar.

Em relação aos estudos de genética, Lasky-Su et al. (74) estudaram a associação entre poliformismos de nucleotídeo individual (single nucleotide polymorphisms – SNPs) que foram genotipados em 5 genes candidatos (DRD5, SLC6A3, HTR1B, SNAP25, DRD4) para o TDAH, e verificaram que sete SNPs consecutivos à cerca do gene receptor de dopamina D5 (DRD5) estavam associados com idade de início do TDAH, indicando que indivíduos com genótipo de risco desenvolvem TDAH mais cedo que indivíduos com qualquer outro genótipo, sugerindo que uma variação no DRD5 pode ter um papel na determinação da idade de início dos sintomas do TDAH.

3. Tratamento farmacológico do TDAH

O Tratamento do TDAH já é bem estabelecido por diversos estudos, sendo que os estimulantes - metilfenidato, dextroanfetamina, e sais mistos de anfetamina - são as drogas mais comuns no tratamento de TDAH, utilizadas por décadas (75), e sua efetividade é comprovada em mais de 150 estudos bem conduzidos metodologicamente. (76-78). São consideradas das mais seguras para uso em crianças e adolescentes (79).

Em um ensaio clínico randomizado, a utilização de medicação isoladamente ou combinada com terapia comportamental mostrou melhora significativamente maior do que tratamentos psicossociais isoladamente ou o tratamento usual (tratamento comportamental intensivo ou atendimento em centros comunitários) (16).

O metilfenidato é o estimulante mais utilizado no tratamento do TDAH e o único presente no Brasil. A eficácia do metilfenidato para o tratamento do TDAH é evidenciada por diversos estudos, que encontraram uma redução estatística e clinicamente significativa dos sintomas do transtorno e melhora do funcionamento em vários aspectos (76, 78). Os maiores tamanhos de efeito (*effect size*) encontrados foram no comportamento e na atenção, com índice terapêutico em torno de 0,8, assim como os menores tamanhos de efeito ocorrem no desempenho acadêmico, com índices terapêuticos em torno de 0,4 a 0,5 (80). Em adultos, um estudo recente bem conduzido, avaliou 146 pacientes com uma dose média de 1,1mg/kg/dia de metilfenidato, com uma

resposta terapêutica para os sintomas de TDAH bastante superior ao placebo (76% vs. 19%) (81).

Em uma metanálise, foram encontradas respostas positivas semelhantes em aproximadamente 40% dos pacientes tratados com metilfenidato ou D-anfetamina, sendo que 26% responderam melhor ao metilfenidato, e 35% responderam melhor à D-anfetamina (82).

Em um estudo aberto, não houve diferenças no uso de metilfenidato e atomoxetina (um inibidor da recaptção da noradrenalina), porém importantes limitações metodológicas foram observadas (83). Outro estudo randomizado duplo-cego encontrou uma melhor resposta do tratamento com sais mistos de anfetamina ao comparar com o tratamento com atomoxetina (84).

O metilfenidato apresenta, entretanto, falta de resposta em 30% dos sujeitos tratados, e há problemas em relação aos efeitos colaterais que podem desfavorecer adesão (85, 86).

O metilfenidato é encontrado em 3 formulações, 1 de curta-ação, e 2 de longa-ação. Destas, uma tem sistema de liberação em 2 pulsos, mimetizando o esquema do metilfenidato de curta-ação quando dado 2 vezes ao dia. A outra utiliza o sistema de liberação osmótica oral (OROS), com duração de efeito de até 12 horas, sendo que a cápsula possui uma tecnologia que permite liberação constante, evitando variações de concentração plasmática. A eficácia de ambas formulações é similar (87-90). Outra formulação de longa-ação disponibilizada recentemente, Metadate, funciona como liberação controlada, e combina 30% de metilfenidato de curta-ação com 70% de longa-ação (91).

Em relação à ação dos estimulantes, destaca-se o aumento da disponibilidade da dopamina sináptica (92, 93). A eficácia do metilfenidato provavelmente tem relação com a inibição do transportador de dopamina (DAT). Desta forma, uma maior quantidade de dopamina estaria presente na fenda sináptica, pois teria sido recaptada em menor quantidade.

Além disso, estimula os receptores alfa e beta-adrenérgicos, e a liberação de noradrenalina dos terminais sinápticos. O metilfenidato de curta ação inicia sua ação em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e essa formulação possui meia-vida entre duas a três horas, mantendo efeito em até 5 horas (94, 95).

A dose terapêutica normalmente se situa entre 20 mg/dia e 60 mg/dia (0,3 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia). O esquema de administração, considerando a formulação de curta-ação, utiliza-se o esquema de duas doses por dia, uma de manhã e outra ao meio-dia (76). Para o grupo de pacientes que necessitam cobertura ao longo do dia, uma terceira dose deve ser administrada (e.g., adolescentes e adultos). Já em relação às formulações de longa-ação, a que possui sistema de liberação em 2 pulsos tem tempo de ação de 8 horas, aproximadamente, sendo a dose utilizada equivalente a de curta-ação em relação a mg/kg/dia, sendo necessária apenas uma tomada ao dia. A formulação Metadate funciona com pico de concentração plasmática em 1,5 horas, e um segundo pico em 4,5 horas (91).

A formulação de longa-ação que possui o sistema de liberação osmótica oral (OROS), libera 22% da dose de metilfenidato imediatamente, atingindo máxima concentração em 6 a 8 horas, e o restante é liberado de forma lenta

durante 10 horas (96). As doses equivalentes às do metilfenidato de curta ação são: 18mg e 36mg/dia equivalendo a, respectivamente, 10mg e 20mg 2 vezes ao dia do metilfenidato de curta-ação.

Os efeitos adversos são dose-dependentes e diminuem de acordo com troca de horário de tomada ou redução de doses (97). Os mais comuns são insônia, redução do apetite, dor de estômago e cefaléia (85, 98).

Avaliações através de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPETC) foram realizadas em crianças coreanas com TDAH combinado (99), sendo que os resultados mostraram uma resposta ao metilfenidato significativamente maior ($p = .06$) nas crianças homozigotas sem o genótipo 10/10 da DAT1 (100% das crianças) do que para aquelas com este genótipo (28.6%).

Em um estudo com 50 meninos brasileiros (100), foi encontrada uma resposta significativamente melhor nos sujeitos sem o genótipo 10/10 da DAT1 em comparação àqueles com este genótipo ($P = .04$, uni-caudal). Foi encontrada também melhora no funcionamento global significativamente maior nos sujeitos sem o genótipo 10/10, ao serem comparados com àqueles com o referido genótipo ($P < .01$, uni-caudal).

Assim, um transportador de dopamina mais ativo ou um aumento deste transportador na fenda sináptica poderia diminuir a ação do metilfenidato, e isto poderia ocorrer, então, quando os sujeitos são homozigotos para o alelo de dez repetições do DAT1 (101-104).

A associação da variabilidade na resposta ao tratamento a características biológicas - clínicas e ambientais - é evidenciada por um grande número de estudos, sendo que a maior parte destes estudos foram derivados do Multimodal Treatment Study (MTA) (16). Como preditores de resposta ao metilfenidato, temos que pacientes mais jovens e com níveis mais altos de QI parecem apresentar melhor resposta (105). Por outro lado, estrutura familiar deficiente e psicopatologia dos pais parecem predizer baixa adesão ao tratamento, adquirindo um importante impacto sobre a resposta ao tratamento (106-108). A presença de TDAH nos pais, assim como de comportamentos anti-sociais, também parecem exercer uma influência biológica sobre a resposta ao tratamento medicamentoso (109). Situação sócio-econômica desfavorável se mostrou associada a um padrão diverso de resposta ao tratamento (110). Já em relação aos grupos étnicos, parece não haver diferença, ainda que existam relatos de que indivíduos afro-americanos apresentariam uma pior resposta ao metilfenidato (111). Inúmeros estudos mostraram a influência de fatores genéticos sobre a resposta ao tratamento medicamentoso, inclusive na população brasileira (100, 112).

Em relação aos fatores clínicos, há resultados divergentes na literatura, principalmente no que se refere ao papel moderador que os transtornos de internalização, fundamentalmente transtornos de ansiedade, exerceriam na resposta ao uso do metilfenidato, e a necessidade da implementação de abordagens psicossociais adjuvantes nestes casos (107, 113, 114). Em relação aos transtornos externalizantes, uma análise subsequente do MTA indicou que indivíduos com sintomas mais intensos de TDAH e transtorno de conduta apresentariam melhor resposta ao metilfenidato (115).

Em relação à resposta a intervenções, o único estudo prévio (116) avaliou a resposta ao metilfenidato em 36 pacientes adultos com TDAH de início tardio, usando monoterapia com metilfenidato de sistema de liberação osmótica oral (OROS) com uma dose diária de até 1.3 mg/kg/dia. Foi encontrada uma redução estatística e clinicamente significativa nos sintomas de TDAH em relação à linha de base. Entretanto, nenhuma comparação foi realizada contra sujeitos com diagnóstico de TDAH pleno.

Considerando as questões discutidas anteriormente, principalmente em relação à validade do critério de idade de início dos sintomas em TDAH, e que apenas um estudo avaliou a resposta a intervenções em pacientes com TDAH de início tardio, o presente estudo objetivou avaliar a resposta ao metilfenidato em um grupo de pacientes que preencheram todos os sintomas de TDAH pelo DSM-IV e um grupo de pacientes preenchendo todos os critérios do DSM-IV exceto idade de início dos sintomas, em duas amostras clínicas, de crianças e adolescentes, e de adultos.

4. Referências Bibliográficas

- 1- American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994

- 2- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavior Disorders. Geneva: WHO. 1992

- 3- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003; 2(2): 104–113.

- 4- Barkley RA, Anastopoulos AD, Guevremont DC, Fletcher KE. Adolescents with ADHD: patterns of behavioral adjustment, academic functioning, and treatment utilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991; 30:752–761

- 5- Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Long-Term School Outcomes for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Perspective. *J Dev Behav Pediatr*. 2007; 28(4):265-273

- 6- 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
- 7- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA*. 2004; 292(5):619-623
- 8- Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32(6):711-27
- 9- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001; 108:1033–1044
- 10-Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit/hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:564-577
- 11-Miller TW, Nigg JT, Faraone SV. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol*. 2007; 116(3):519-28
- 12-Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent With

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):894-921
- 13-Conners CK. *Conners Rating Scales-Revised (CRS-R)*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems. 2000
- 14-Lampert TL, Polanczyk G, Tramontina S, Mardini V, Rohde LA. Diagnostic performance of the CBCL-Attention Problem Scale as a screening measure in a sample of Brazilian children with ADHD. *J Attent Disord*. 2004; 8 (2):63-71
- 15-Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Martins S, Schmidt M, Tramontina S. ADHD in a diverse culture: Do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biological Psychiatry*. 2005; 57: 1436-1441
- 16-The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD - A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86
- 17-Stevens J, Quittner AL, Abikoff H. Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol* 1998;27:406-414.

- 18-Correia-Filho A, Bodanese R, Silva T, et al. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:748-55
- 19-Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr RS*. 2006; 28(3):290-297
- 20-American Psychiatric Association. Task force for the handbook of psychiatric measures. *Handbook of psychiatric measures*. Washington (DC): American Psychiatric Association. 2000
- 21-Duarte CS, Bordin IAS. Instrumentos de avaliação. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(Supl 2):55-8
- 22-First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York, NY: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1998

- 23-Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33
- 24-Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, et al. Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1061-70
- 25-Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32(6):631-42. Epub 2007 Jun 7. Review
- 26-Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children – present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 ;36(7):980-8
- 27-Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. 1º ed. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP. 1995.

- 28-American Psychiatric Association. Task force for the handbook of psychiatric measures. Handbook of psychiatric measures. Washington (DC): American Psychiatric Association. 2000
- 29-Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, et al. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras de Psiquiatr.* 2003; 25:87-90
- 30-Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63:307-310
- 31-Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwa PD. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17(1):39-59
- 32-Paternite C, Loney J, Roberts M. External validation of oppositional disorder and attention deficit disorder with hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol.* 1995; 23:453–471

- 33-Morgan A, Hynd G, Riccio C, Hall J. Validity of DSM-IV ADHD predominantly inattentive and combined types: relationship to previous DSM diagnoses/subtype differences. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35:325–333
- 34-Sørensen MJ, Mors O, Thomsen PH. DSM-IV or ICD-10-DCR diagnoses in child and adolescent psychiatry: does it matter? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 14(6):335-40
- 35-Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1673-85
- 36-Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, et al. ADHD in a diverse culture: Do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1436-41
- 37-Gaub M, Carlson CL. Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *J Abnorm Child Psychol*. 1997; 25:103-11
- 38-Baumgaertel A, Wolraich M, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for ADHD in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34: 629-38

- 39-Schmitz M, Cadore LP, Paczko MB, et al. Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD types: an exploratory study with untreated adolescents. *Can J Psychiatr.* 2002; 47: 863-9
- 40-Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, et al. Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1) H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett.* 2001; 304: 117-9
- 41-Kessler RC, Adler L, Ames M, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med.* 2005; 35: 245-56
- 42-Merrell C, Tymms P. Rasch Analysis of inattentive, hyperactive, and impulsive behavior in young children and the link with academic achievement. *J Appl Measurement.* 2005; 6:1-18
- 43-Tennant A, Kucukdeveci AA, Sehim K, et al. Assessing normative cut points through differential item functioning analysis: An example from the adaptation of the Middlesex Elderly Assessment of Mental State (MEAMS) for use as a cognitive screening test in Turkey. *Health Quality of Life Outcomes.* 2006; 4:18

- 44-Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. J Pediatr. 2004; 80(Supl2):S61-70
- 45-Rohde LA, Biederman J, Knijnik MP, Ketzner CR, Chachamovich E, Vieira GM, et al. Exploring different information sources for DSM-IV ADHD diagnoses in Brazilian adolescents. J Attention Dis. 1999; 3(2):91-3
- 46-Rohde LA, Barbosa G, Tramontina S, Polanczyk G. Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade. Rev Bras Psiquiatr. 2000; 22 Supl2:7-11
- 47-McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic Controversies in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psychiatry. 2004; 161:1948-56
- 48-Rohde LA, Filho ECM, Benetti L, Gallois C, Kieling C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. Rev Psiquiatr Clín 2004. 31 (3):124-131
- 49-Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacology. 2006; 16:737-46
- 50-Reiersen AM, Constantino JN, Volk HE, et al. Autistic traits in a population-based ADHD twin sample. J Child Psychol Psychiatry. 2007; 48: 464-72

- 51-Heiser, Friedel S, Dempfle A, et al. Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Res.* 2004; 28: 625-41
- 52-Holtmann M, Bolte S, Poustka F. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in pervasive developmental disorders: association with autistic behavior domains and coexisting psychopathology. *Psychopathology.* 2007; 40: 172-7
- 53-Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, et al. Can the children's communication checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls? *J Child Psychol Psychiatry.* 2004; 45(8):1437-53
- 54-Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, et al. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *J Child Psychol Psychiatry.* 2004; 45:836-54
- 55-Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43:19-24
- 56-Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-at-onset criterion for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36:1204-1210

- 57-Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005; 366:237-248
- 58-Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:1215-1220
- 59-Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents: A Review of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Implications. *Pediatrics*. 2005; 115:1734-1746
- 60-Green S, Loeber R, Lahey BB. Stability of mothers' recall of the age of onset of their child's attention and hyperactivity problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991; 30:135-137
- 61-Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, et al. Accuracy of Adult Recall of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1882-1888
- 62-Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1970; 126:983-987

- 63-Goodwin FK, Ghaemi SN. Understanding Manic-depressive Illness. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55:23-25
- 64-Kendell R, Jablensky A. Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses. Am J Psychiatry. 2003; 160:4–12
- 65-Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-IV. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36:1065-1079
- 66-Applegate B, Lahey BB, Hart EL, et al. Validity of the age-at-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36:1211-1221
- 67-Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, et al. Exploring ADHD age-at-onset criterion in Brazilian adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2000; 9:212-218
- 68-Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, et al. Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39:1512-1519
- 69-Rucklidge JJ, Tannock R. Age of onset of ADHD symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002; 41:496-497

- 70-Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Mochan F, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in adults – early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res.* 2003; 119:217-223
- 71-Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict.* 2007; 16 Suppl 1:24-32; quiz 33-4
- 72- Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson J, Seidman L: Neuropsychological Studies of Late Onset and Subthreshold Diagnoses of Adult ADHD. *Biological Psychiatry.* 2006; 15;60(10):1081-7
- 73-Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC. Diagnosing Adult ADHD: Are Late Onset and Subthreshold Diagnoses Valid? *American Journal of Psychiatry.* 2006; 163(10):1720-9; quiz 1859
- 74-Lasky-Su J, Biederman J, Laird N, Tsuang M, Doyle AE, Smoller JW, Lange C, Faraone SV. Evidence for an association of the dopamine d5 receptor gene on age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt 5):648-59

- 75-Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Alvardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006; 8(4):4
- 76-Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(4):409-28
- 77-Swanson J, Lerner M, Williams L. More frequent diagnosis of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1995; 333:944
- 78-Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(2 Suppl):26S-49S.
Review
- 79-Gadow KD. Pediatric psychopharmacotherapy: a review of recent research. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992; 33(1):153-95
- 80-Conners CK. Forty Years of Methylphenidate Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2002; 6 (suppl 1): S17-S30
- 81-Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults

- with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(5):456-463
- 82-Greenhill, LL, Abikoff, HB, Arnold, LE, et al. Medication Treatment Strategies in the MTA Study: Relevance to Clinicians and Researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(10): 1304-13
- 83-Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(7):776-84
- 84-Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, et al. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2005; 9(1):275-89
- 85-Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Van Erem AJ, LaPlant RJ. Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics*. 1993; 91(6):1101-6
- 86-McGough JJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biol Psychiatry*. 2005; 1;57(11):1367-73. Review

- 87-Heger S, Trott GE, Meusers M, Schulz E, Rothenberger A, Rettig K, Medori R, Schreiner A, Remschmidt H. Switching from a short-acting to a long-acting methylphenidate preparation: a multicentre, open study in children with ADHD. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2006; 34(4):257-65
- 88-Silva R, Muniz R, Pestreich LK, Brams M, Childress A, Lopez FA. Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention- deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005; 15(4):637-54
- 89-Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed.* 2006; 5;8(4):4
- 90-Wilson HK, Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Coghill D. Effect of extended release stimulant-based medications on neuropsychological functioning among adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006; 21(8):797-807
- 91-Adesman AR. New medications for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and commentary. *Pediatr Ann.* 2002; 31:514-522

- 92-Volkow ND, Wang G, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci.* 2001; 21:RC121
- 93-Volkow ND, Fowler JS, Wang G, et al. Mechanism of Action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord.* 2002; 6:S31–S44.
- 94-Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res.* 2002; 130:73-78
- 95-Bennett FC, Brown RT, Craver J, Anderson D. Stimulant Medication for the Child with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. *Pediatr Clin North Am.* 1999; 46:929-44
- 96-Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40:379-388
- 97-Weiss G, Hechtman LT. Medication treatment of ADHD. In: Weiss G, Hechtman LT, eds. *Hyperactive Children Grown Up.* 2nd Ed. New York, NY: Guilford Press. 1993; 348-65

- 98-Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*. 1990; 86(2):184-92
- 99-Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15(1):95-101
- 100- Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics*. 2002; 12(6):497-9
- 101- Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24(1):21-5
- 102- Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet*. 2002; 114(8):975-9

- 103- Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J.* 2001; 1(2):152-6
- 104- Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 22(2):133-9
- 105- Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Prediction of clinical response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 34(8):1025-1032
- 106- Thiruchelvam D, Charach A, Schachar RJ. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40(8):922-928.
- 107- Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(12):1088-1096
- 108- Wells KC, Epstein JN, Hinshaw SP et al. Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder

- (ADHD): an empirical analysis in the MTA study. *J Abnorm Child Psychol.* 2000; 28(6):543-553
- 109- Grizenko N, Kovacina B, Amor LB, Schwartz G, Ter-Stepanian M, Joobar R. Relationship between response to methylphenidate treatment in children with ADHD and psychopathology in their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45(1):47-53
- 110- Rieppi R, Greenhill LL, Ford RE et al. Socioeconomic status as a moderator of ADHD treatment outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002; 41(3):269-277
- 111- Arnold LE, Elliot M, Sachs L et al. Effects of ethnicity on treatment attendance, stimulant response/dose, and 14-month outcome in ADHD. *J Consult Clin Psychol.* 2003; 71(4):713-727
- 112- Polanczyk G, Zeni C, Genro J et al. Adrenergic 2A receptor gene is associated with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, no prelo
- 113- Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38(4):402-409

- 114- Pliszka SR. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989; 28(6):882-887
- 115- Santosh P, Taylor E, Swanson J et al. Refining the diagnosis of inattention and overactivity syndromes: A reanalysis of the Multimodal Treatment study of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on IC-10 criteria for hyperkinetic disorder. *Clin Neurosci Res*. 2005; 5:307-314
- 116- Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. An Open-Label Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Late-Onset ADHD. *CNS Spectr*. 2006; 11:390-396

5. Objetivos

5.1 Objetivo Principal

Comparar a resposta ao tratamento com MFD entre um grupo de pacientes que preenchem todos os critérios para TDAH pelo DSM-IV (diagnóstico pleno) e um grupo que preenchia todos os critérios para TDAH exceto o critério para idade de início dos sintomas (TDAH de início tardio).

5.2 Objetivos Secundários

Verificar se o potencial efeito da presença do critério de idade de início dos sintomas na resposta ao tratamento com metilfenidato para o TDAH é específico para faixa etária (crianças/adolescentes ou adultos).

Avaliar o impacto dos dados demográficos, perfil comórbido, escores de QI, e doses finais de MFD no potencial efeito da presença do critério de idade de início dos sintomas na resposta ao tratamento com metilfenidato para o TDAH.

6. Proteção dos Direitos Humanos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nosso hospital universitário (aprovado como Institutional Review Board (IRB) pelo Office for Human Research Protections, United States of America - IRB 00000921). Todos os pacientes adultos e os pais/responsáveis pelas crianças e pelos adolescentes assinaram termos de consentimento informado para entrar no protocolo do estudo.

7. Artigo – versão em Português

O Critério de Idade de Início é Relevante para a Resposta ao Metilfenidato no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade?

Marcelo C. Reinhardt, M.D.; Lucia Benetti; Marcelo M. Victor, M.D.; Eugenio H. Grevet, M.D., Paulo Belmonte-de-Abreu, M.D.; Stephen V. Faraone, Ph.D.; Luis A. Rohde, M.D.

Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade (PRODAH), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil (Drs. Reinhardt, Victor, Grevet, Belmonte-de-Abreu, e Rohde e Srta. Benetti) e do Departamento de Psiquiatria e Ciências do Comportamento e Neurociência e Fisiologia, Upstate Medical University, Syracuse, N. Y. (Dr. Faraone).

Este trabalho foi parcialmente financiado por verbas de pesquisa concedidas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, Brasil (Concessão 307780/2004-0), e pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Potenciais conflitos de interesse: O PRODAH recebe apoio financeiro das seguintes companhias farmacêuticas: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, e Novartis.

Dr. Belmonte-de-Abreu tem recebido apoio de pesquisa de Bristol-Meyers-Squibb, Pfizer and Janssen-Cilag. Dr. Faraone tem recebido apoio de pesquisa de McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Shire, Eli Lilly, National Institute of Mental Health, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Child Health and Human Development, e National Institute Neurological

Diseases and Stroke; tem realizado palestras para Eli Lilly, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, e Shire; e tem sido consultor de McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Noven Pharmaceuticals, Shire, e Eli Lilly. Dr. Rohde tem sido consultor de Bristol-Myers Squibb, Ely Lilly, Janssen-Cilag, e Novartis e tem sido do conselho consultivo de Eli Lilly. Drs. Reinhardt, Victor, e Grevet e Srta. Benetti não relataram outras afiliações financeiras relevantes para o propósito deste artigo.

Correspondência: Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 90035-003 (e-mail: lrohde@terra.com.br).

Recebido em 1º de Setembro de 2006; aceito em 7 de dezembro de 2006.

J Clin Psychiatry. 2007 Jul;68(7):1109-16.

RESUMO

Objetivos: Visto que os critérios do DSM-IV para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) requerem que alguns dos sintomas causando prejuízo estejam presentes antes dos 7 anos de idade, os clínicos vêm diante de si um dilema em como proceder no diagnóstico e no tratamento de pacientes com TDAH de início tardio.

Nós objetivamos comparar a resposta ao metilfenidato entre um grupo de pacientes preenchendo todos os critérios do DSM-IV para TDAH (diagnóstico pleno de TDAH) e um grupo de pacientes preenchendo todos os critérios do DSM-IV exceto o critério de idade de início (TDAH de início tardio).

Métodos: Nós avaliamos 180 crianças e adolescentes (4–17 anos de idade) e 111 adultos da nossa unidade de TDAH. Todos os diagnósticos de TDAH foram realizados utilizando os critérios do DSM-IV. O metilfenidato foi administrado 2 vezes ao dia (8:00 e meio-dia), mas uma dose extra foi permitida entre 17 e 18:00 para crianças e adolescentes que necessitassem de cobertura extra à noite. A dose mínima foi de 0.30 mg/kg/dia. A resposta ao tratamento foi avaliada em sujeitos sem tratamento prévio com metilfenidato utilizando-se a Escala Swanson, Nolan e Pelham – versão IV (SNAP IV) na linha de base e depois de 1 mês de tratamento. Os dados foram coletados entre Janeiro de 2000 e Janeiro de 2006.

Resultados: Em ambas as amostras, os sujeitos com diagnóstico de TDAH pleno não tiveram uma resposta melhor ao metilfenidato em doses ao redor de 0.5 mg/kg/dia do que os sujeitos com TDAH de início tardio. Na verdade, os adultos com TDAH de início tardio tiveram uma resposta melhor ao

metilfenidato do que os adultos com diagnóstico pleno, mesmo depois do ajuste para confundidores (escore total do SNAP-IV na linha de base e tipos de TDAH) (crianças e adolescentes: $F = 0.865$, $P = .354$; adultos: $F = 5.760$, $P = .018$).

Conclusões: Estes resultados concordam com os questionamentos recentes da literatura sobre a validade do critério de idade de início do DSM-IV e sugerem que os clínicos devem considerar a implementação do tratamento com metilfenidato para os sujeitos com TDAH de início tardio.

Introdução

Embora seja amplamente aceito que o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) com frequência inicia da primeira infância, a definição de um critério de idade de início para os sintomas ainda gera muito debate.^{1,2} O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, Quarta Edição (DSM-IV)³ especifica que alguns dos sintomas principais de TDAH que causam prejuízo significativo devem estar presentes antes dos 7 anos. Na *Classificação Internacional de Doenças*, Décima Edição (CID-10),⁴ os critérios para transtorno hipercinético requerem que os sintomas devam iniciar antes dos 6 anos, sem menção à idade de prejuízo.

Embora este critério de idade de início dos sintomas de TDAH tenha sido utilizado por mais de 2 décadas, sua implementação e retenção foram baseadas nas experiências clínicas de comitês formados para criar os critérios diagnósticos, não em pesquisa empírica. Clinicamente, acredita-se que o critério de idade de início dos sintomas facilite o diagnóstico diferencial entre o TDAH real e o surgimento tardio de problemas de comportamento e

desatenção relacionados a estresse escolar ou sentimentos de inadequação. A esse respeito, Wolraich et al.⁵ sugeriu que os relatórios escolares prévios deveriam ser revisados para ajudar na documentação de problemas anteriores a idade de 7 anos. Adicionalmente, o critério de idade de início parece aumentar a homogeneidade de amostras para pesquisa.¹ Há, entretanto, muito a ser dito contra estes argumentos aparentemente lógicos. Green et al.⁶ mostraram que a lembrança exata da idade de início dos sintomas pelos pais tinha confiabilidade apenas moderada após o período de 1 ano. Esta questão provoca um dilema ainda maior para o processo diagnóstico quando se avalia TDAH em adultos.^{7,8} Entretanto, o argumento mais sólido contra a inclusão deste critério no sistema de classificação é que nenhuma pesquisa sistemática havia sido realizada para validar este critério de idade de início dos sintomas até a publicação do DSM-IV.

Há mais de 30 anos, Robins e Guze⁹ propuseram uma estratégia para avaliar a validade de construtos diagnósticos em transtornos psiquiátricos que tem sido usada em várias investigações.^{10,11} Em relação aos transtornos psiquiátricos de crianças e adolescentes, Jensen et al.¹² adaptaram a estratégia incluindo os seguintes 8 critérios: fenomenologia clínica; fatores demográficos, psicossociais e biológicos; fatores de genética familiar e ambientais; história natural; e resposta à intervenção.

Diversas investigações utilizaram alguns destes parâmetros para determinar a validade do critério de idade de início de sintomas do TDAH. Em relação à fenomenologia clínica, Applegate et al.¹³ examinaram a validade do critério de idade de início através da análise de 380 jovens de 4 a 17 anos de idade, utilizando dados de estudos de campo com o DSM-IV. Encontraram que

18% dos que tinham o tipo combinado, 2% dos que tinham o tipo hiperativo/impulsivo, e 43% dos que tinham o tipo desatento tinham uma idade de início após os 7 anos. As comparações entre o grupo com idade de início depois dos 7 anos e o grupo de idade de início antes dos 7 anos não revelou diferenças significativas em condições comórbidas ou grau de prejuízo, possivelmente refutando o argumento de que um início tardio dos sintomas deve ser devido a outros transtornos. Mais ainda, aqueles que iniciaram os sintomas após os 7 anos de idade apresentavam maiores prejuízos funcionais do que as crianças que não tinham sintomas de TDAH. Em um estudo subsequente, Rohde et al.¹⁴ encontraram que os sujeitos que preenchem todos os critérios para TDAH do DSM-IV, exceto o critério de idade de início, mostraram padrões de sintomatologia, comorbidades com transtornos disruptivos de comportamento, e prejuízo global mais similares a jovens com TDAH do que adolescentes não-TDAH em uma amostra escolar de 191 adolescentes brasileiros. Willoughby et al.¹⁵ analisaram entrevistas de 1422 sujeitos (9 a 16 anos de idade). Em sujeitos com TDAH dos tipos desatento e combinado, elevados níveis de sintomas, independente da sua idade de início, estavam associados com mais prejuízo. Não houve diferença entre os grupos de início precoce ou tardio em relação à comorbidade no grupo desatento. Entretanto, sujeitos com início precoce no grupo combinado apresentavam maior risco de comorbidade com transtornos disruptivos do comportamento e mais propensos a receberem tratamento e a utilizarem serviços de saúde mental. Os achados deste estudo sugerem que há implicações clínicas diferentes para o critério de idade de início dependendo do subtipo de TDAH. Rucklidge and Tannock.¹⁶ preliminarmente compararam 4 grupos de

adolescentes: 6 sujeitos com TDAH de início na adolescência, 6 com TDAH com início na infância ainda com sintomas, 6 com TDAH em remissão, e 6 controles sem TDAH. Os adolescentes com TDAH de início na infância mostraram maiores déficits cognitivos do que o grupo com TDAH de início na adolescência. Os autores sugerem que observar estritamente o critério de idade de início é válido na avaliação dos pacientes. Em uma amostra referida de adultos com TDAH, Hesslinger et al.¹⁷ dividiram 50 pacientes em subgrupos com TDAH de início precoce e tardio. Eles encontraram que ambos os sujeitos com TDAH de início precoce e tardio apresentaram comorbidades psiquiátricas e severidade de sintomas atuais similares.

Em relação a fatores psicossociais, Faraone et al.¹⁸ compararam 127 sujeitos adultos preenchendo todos os critérios para TDAH de início na infância do DSM-IV com 79 adultos com todos os critérios para TDAH exceto o critério de idade de início utilizando uma extensa bateria neuropsicológica para analisar déficits no funcionamento executivo. Além de comorbidades psiquiátricas e prejuízo funcional similares, eles não encontraram diferenças significativas entre os sujeitos com TDAH de início tardio e com TDAH pleno no prejuízo neuropsicológico.

Em relação à história familiar, Faraone et al.¹⁹ analisaram a mesma amostra de adultos com TDAH mencionada acima. Entrevistadores treinados extensivamente avaliaram história familiar psiquiátrica através de entrevistas estruturadas. Novamente, nenhuma diferença significativa surgiu na comparação entre os sujeitos com TDAH de início tardio e com TDAH pleno em padrões de transmissão familiar.¹⁹

Em relação à resposta a intervenções, nós pudemos encontrar apenas 1 artigo prévio que avaliou a resposta ao metilfenidato em uma pequena amostra de adultos com TDAH de início tardio. Biederman et al.²⁰ avaliaram 36 pacientes em um estudo aberto usando monoterapia com metilfenidato de sistema de liberação osmótica oral (OROS) utilizando uma dose diária de metilfenidato até 1,3mg/kg/dia. Eles encontraram uma redução estatística e clinicamente significativa nos sintomas de TDAH em relação à linha de base. Entretanto, nenhuma comparação foi realizada com sujeitos com diagnóstico de TDAH pleno.

Assim, o objetivo principal deste estudo foi comparar a resposta ao tratamento com metilfenidato entre um grupo de pacientes que preencheu todos os critérios do DSM-IV para TDAH (diagnóstico pleno de TDAH) e um grupo de pacientes preenchendo todos os critérios do DSM-IV exceto o critério de idade de início (TDAH de início tardio). Baseando-se na falta de diferenças significativas entre sujeitos com TDAH de início tardio e TDAH pleno na fenomenologia clínica e nos fatores psicossociais e familiares na maioria das investigações prévias, nossa hipótese é de que não devem existir diferenças significativas entre estes 2 grupos em relação à resposta à intervenção (metilfenidato).

MÉTODOS

Desenho

Este foi um estudo naturalístico (coorte não-controlada) avaliando a eficácia do metilfenidato entre pacientes com TDAH de início na infância e de

início tardio em 2 amostras: 1 composta de crianças e adolescentes e outra composta de adultos.

Amostra

Os sujeitos arrolados neste estudo vieram de 2 amostras diferentes coletadas na clínica ambulatorial de TDAH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A primeira amostra era composta por crianças e adolescentes com TDAH; a segunda, composta de adultos com TDAH. O HCPA é o hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. Os dados foram coletados de Janeiro de 2000 a Janeiro de 2006.

Os critérios de inclusão/exclusão foram (1) idade entre 4 e 17 anos para a amostra de crianças e adolescentes e 18 anos ou mais para a amostra de adultos; (2) diagnóstico de TDAH baseado nos critérios do DSM-IV. Entretanto, para o propósito deste estudo, nós incluímos aqueles que não preencheram o critério de idade de início do DSM-IV; (3) uso de metilfenidato como medicação primária para o transtorno em doses iguais a ou maiores do que 0.30 mg/kg/dia; e (4) pacientes sem tratamento prévio com metilfenidato.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nosso hospital universitário (aprovado como Institutional Review Board (IRB) pelo Office for Human Research Protections, Estados Unidos da America - IRB 00000921). Todos os pacientes adultos e os pais/responsáveis pelas crianças e pelos adolescentes assinaram termos de consentimento informado para entrar no protocolo do estudo.

Procedimentos diagnósticos

O diagnóstico de TDAH em crianças e adolescentes foi realizado em nossa clínica através de um processo de três estágios: (1) avaliação com uma entrevista semi-estruturada (Entrevista Semi-Estruturada para Diagnóstico em Psiquiatria da Infância, versão epidemiológica [K-SADS-E]),²¹ modificada para avaliar os critérios do DSM-IV para o diagnóstico de TDAH e aplicada aos pais por assistentes de pesquisa treinados; a concordância inter-entrevistadores para o diagnóstico de TDAH foi avaliada previamente (coeficiente $\kappa = 0.94$; $p < .001$)²²; (2) revisão de cada diagnóstico derivado do K-SADS-E em um comitê clínico presidido por um psiquiatra infantil experiente (L.A.R.); e (3) avaliação clínica de TDAH e condições comórbidas utilizando os critérios do DSM-IV realizada por um psiquiatra infantil que previamente recebera os resultados do K-SADS-E. As entrevistas com os pais e sujeitos foram conduzidas (para maiores detalhes, ver Rohde²³). Psiquiatras de crianças e adolescentes treinados determinaram o diagnóstico final de TDAH e comorbidades. Desde que o critério de idade de início do prejuízo é extensamente avaliado em nossas entrevistas semi-estruturadas, nós confiamos nesta informação do K-SADS-E para obter dados desta questão. As informações da escola foram obtidas pelo Checklist de Comportamento da Criança,²⁴ pelo Formulário de Relatório do Professor,²⁵ e pela Escala Swanson, Nolan, and Pelham-versão IV (SNAP-IV).²⁶

O diagnóstico de TDAH e comorbidades em adultos seguiu um processo similar descrito por completo em artigos prévios.^{27,28} Resumindo, os diagnósticos de comorbidades foram confiados aos dados coletados com a Entrevista Clínica Estruturada-Revisada do DSM-IV.²⁹ Transtorno de conduta e

transtorno de personalidade anti-social foram avaliados utilizando-se a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.³⁰ Os diagnósticos de TDAH e de transtorno opositor desafiante foram feitos pela aplicação das respectivas seções do K-SADS-E versão em Português.³¹ Os coeficientes κ de concordância inter-entrevistadores para o K-SADS-E foram de 1.00 para diagnóstico de TDAH na infância, 0.91 para o subtipo de TDAH na infância, 1.00 para diagnóstico atual de TDAH e 0.95 para diagnóstico de subtipo atual de TDAH.²⁷ Diferentemente da estratégia utilizada na amostra de crianças e adolescentes, o critério de idade de início foi obtido por uma pergunta direta aos pacientes: “Qual era sua idade quando você experienciou pela primeira vez problemas com desatenção, hiperatividade ou impulsividade?”. Para melhorar a confiança, sempre que possível, um familiar próximo que conhecia o paciente desde a infância era também consultado sobre a idade de início dos sintomas. A idade de início de sintomas mais anterior era considerada na análise. Em relação a prejuízo, a habilidade dos pacientes atual e no passado para funcionar em áreas de atividade também foram avaliadas utilizando-se uma parte da Escala Barkley de TDAH.³²

Medidas

A medida de desfecho primário para avaliar efeitos do tratamento nos sintomas de TDAH foi o escore total do SNAP-IV em ambas as amostras. O SNAP-IV é baseado em escores de 0 a 3 e tem sido bastante utilizado em investigações de TDAH incluindo aquelas designadas para avaliações de intervenções clínicas.³³ A consistência interna do SNAP-IV varia de boa a excelente.³⁴ Em um estudo prévio, foi obtido um coeficiente α de Cronbach de

.74 para a escala completa (26 itens) em uma amostra diferente.³⁵ A escala foi completada através de informações dos pais dos sujeitos, considerando-se amostra de crianças, e do próprio paciente, para a amostra de adultos. Os pacientes foram avaliados para os sintomas de TDAH na linha de base e após um mês de tratamento.

Características demográficas (gênero, etnia, e idade) foram coletadas por entrevista direta. Funcionamento intelectual foi medido em crianças e adolescentes pela Escala Wechsler de Inteligência – Terceira Edição,³⁶ aplicada por um psicólogo treinado para avaliar o escore total de QI. Em adultos, o funcionamento intelectual foi estimado pelos subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de Inteligência em Adultos – Revisada,³⁷ também aplicada por um psicólogo treinado.

Intervenção farmacológica

Os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo do programa. As doses do metilfenidato de curta-ação foram aumentadas até não haver mais melhora clínica ou quando houve efeitos colaterais limitantes.²³ O metilfenidato foi administrado preferencialmente duas vezes ao dia (8:00 e meio-dia), mas uma dose extra entre 17 e 18:00 foi permitida para crianças que precisassem cobertura contínua durante as noites. A dose mínima de metilfenidato aceita neste protocolo foi de 0.30 mg/kg/dia. O uso concomitante de outras medicações foi permitido.

Análise dos dados

Características demográficas do paciente na linha de base, escores de QI, subtipo de TDAH, condições comórbidas (transtornos disruptivos do comportamento, transtornos de ansiedade e de humor atuais), escores de SNAP-IV na linha de base, doses de metilfenidato, e uso de uma segunda medicação foram comparados entre os 2 grupos (diagnóstico pleno de TDAH e TDAH de início tardio) nas 2 amostras utilizando o teste χ^2 ou o teste exato de Fischer (variáveis categóricas) e o teste t de Student (variáveis contínuas). Nós também determinamos a associação entre todas as variáveis mencionadas acima e a resposta ao metilfenidato (variável dependente).

Primeiro, nós definimos os potenciais confundidores. Eles foram definidos baseados em análises conceituais da literatura e/ou utilizando uma definição estatística ampla (associação com ambas as variáveis independente e dependente para um $p \leq .20$). Esta abordagem garante análises bastante conservadoras.

O efeito do grupo (TDAH pleno vs. de início tardio) no escore total do SNAP-IV (escore total na linha de base – escore total após 1 mês de tratamento) foi avaliado através da análise de covariância com escores de linha de base e potenciais confundidores como covariáveis. Um nível de significância de 5% foi aceito em todas essas comparações (bi-caudado).

Para ambas as amostras de crianças/adolescentes e de adultos, uma estimativa não-enviesada do tamanho de efeito ao final do estudo versus na linha de base também foi computado para o escore total do SNAP-IV. Um

tamanho de efeito maior do que 0.80 é considerado grande, entre 0.50 e 0.80 é considerado moderado, e menor do que 0.20 é considerado pequeno.³⁸

RESULTADOS

De um total de 238 crianças e adolescentes com TDAH preenchendo todos os nossos critérios de inclusão/exclusão, nós fomos capazes de incluir 180 sujeitos (75.6%). Razões para exclusão foram (1) perda no acompanhamento: 46 pacientes (19.3%); (2) perda de aderência ao uso de metilfenidato: 10 sujeitos (4.2%); e (3) perda de dados de escores do SNAP-IV na linha de base: 2 pacientes (0.9%). De um total de 123 adultos com TDAH preenchendo todos os nossos critérios de inclusão/exclusão, nós fomos capazes de incluir 111 sujeitos (90.3%). Razões para exclusão foram (1) perda no acompanhamento: 10 pacientes (8.1%) e (2) perda de dados de idade de início de sintomas: 2 pacientes (1.6%) (Figura 1).

Nós comparamos os pacientes incluídos e os excluídos das análises em ambas as amostras nas características demográficas, escores de QI, subtipo de TDAH, condições comórbidas (transtornos disruptivos do comportamento, transtornos de ansiedade e de humor atuais), escores de SNAP-IV na linha de base, doses de metilfenidato, e uso de uma segunda medicação. Não houve diferenças significativas entre as crianças e adolescentes incluídos no estudo comparados àqueles excluídos em nenhuma das variáveis. Em relação à amostra de adultos, houve uma tendência para diferença intra-grupo na prevalência de subtipos de TDAH ($p = .054$). Nenhuma outra diferença foi encontrada.

Dados demográficos, clínicos, escores de QI e doses finais de metilfenidato em ambos os grupos de crianças/adolescentes e de adultos podem ser encontrados na Tabela 1. Entre os 180 crianças e adolescentes avaliados neste estudo, 145 preencheram todos os critérios para TDAH pelo DSM-IV (TDAH pleno) 35 preencheram todos os critérios para TDAH pelo DSM-IV, exceto o critério de idade de início (TDAH de início tardio). Entre os 111 adultos avaliados neste estudo, 54 preencheram todos os critérios para TDAH pelo DSM-IV (média de idade de início = 4.2 anos, DP = 1.6) e 57 preencheram os critérios TDAH de início tardio (média de idade de início = 9.0 anos, DP = 2.1). Na amostra de crianças e adolescentes, diferenças significativas intra-grupo foram encontradas na idade (TDAH pleno: média = 9.9 anos, DP = 2.79; TDAH de início tardio: média = 12.1 anos, DP = 2.59; $p < .001$], subtipos (TDAH pleno: o combinado foi o mais prevalente [66.9%]; TDAH de início tardio: o desatento foi o mais prevalente [60.0%]; $p < .001$), e comorbidade com transtorno de ansiedade (TDAH pleno: 27.6%; TDAH de início tardio: 8.6%; $p = .016$). Na amostra de adultos, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos de TDAH pleno e de TDAH de início tardio.

Em ambas as amostras, os sujeitos com TDAH pleno não responderam melhor ao metilfenidato do que aqueles com TDAH de início tardio. Na amostra de crianças e adolescentes, nenhuma diferença significativa foi encontrada ($F = 0.865$; $df = 1$; $p = .354$; confundidores incluídos no modelo: escores do SNAP-IV na linha de base, escores de QI, e tipo de TDAH). Na amostra de adultos, entretanto, os pacientes com início tardio tiveram uma resposta significativamente maior ao metilfenidato do que os pacientes com TDAH

pleno, mesmo depois de ajustado para confundidores (escores do SNAP-IV na linha de base e tipo de TDAH) ($F = 5.760$; $df = 1$; $p = .018$) (Figura 2). Tamanhos de efeito ao final versus na linha de base foram grandes em ambos os grupos de crianças e adolescentes (diagnóstico pleno de TDAH: 1.05; TDAH de início tardio: 0.91) e adultos (diagnóstico pleno de TDAH: 1.27; TDAH de início tardio: 1.73).

DISCUSSÃO

Em 2 amostras clínicas independentes de pacientes com TDAH ao longo da vida, nós não fomos capazes de detectar uma resposta significativamente melhor ao metilfenidato em sujeitos com diagnóstico pleno de TDAH comparados a sujeitos com TDAH de início tardio. Em contraste, para adultos, nós encontramos uma resposta melhor ao metilfenidato para os sujeitos com início tardio. Embora a resposta à medicação não possa ser vista como padrão ouro para validação diagnóstica, estes resultados visualizados no contexto de trabalhos prévios providenciam evidências convergentes para a validade do TDAH de início tardio. Nós não temos conhecimento de outros estudos em crianças e adolescentes investigando o papel da idade de início dos sintomas na resposta ao metilfenidato em sujeitos com TDAH.

Similarmente aos achados de outros estudos,^{13,14} nós encontramos muitas crianças (quase 20%) com sintomas prejudiciais de TDAH de início tardio (idade de 7 anos ou mais). Em adição, uma proporção substancial de adultos (51%) com TDAH relataram sintomas iniciando após os 7 anos de idade. Suas idades de início de sintomas excluiriam estes sujeitos do diagnóstico pleno de TDAH pelo DSM-IV, embora eles fossem classificados

para o diagnóstico de TDAH, sem outra especificação. Esta questão assume um perspectiva mais relevante ainda considerando que Mannuzza et al.⁷ encontraram, em um estudo longitudinal, que apenas 27% dos adultos com um diagnóstico confirmado de TDAH na infância seriam corretamente identificados como tendo TDAH na infância baseados na avaliação quando adultos. Mais ainda, pacientes com diagnóstico de TDAH pleno e de TDAH de início tardio têm uma taxa homem/mulher e um perfil comórbido similares em nossas amostras de crianças/adolescentes e adultos. A única diferença encontrada em relação à comorbidade foi para transtornos de ansiedade na amostra de crianças e adolescentes. Como esperado, mais TDAH do tipo desatento foi encontrado no TDAH de início tardio.

No que concerne à resposta ao tratamento com metilfenidato, nós encontramos grandes tamanhos de efeito ao final versus na linha de base para ambos pacientes com TDAH pleno e para aqueles com TDAH de início tardio nas 2 amostras. A magnitude do efeito em sujeitos com TDAH pleno foi comparável às encontradas em ensaios clínicos de curta duração prévios (ver Faraone et al.³⁹, and Szobot et al.⁴⁰). Nenhuma diferença significativa na resposta ao metilfenidato foi detectada entre TDAH pleno e TDAH de início tardio na amostra de crianças e adolescentes. Surpreendentemente, nós encontramos uma resposta ainda maior para metilfenidato no TDAH de início tardio comparado ao TDAH pleno na amostra de adultos. Esta diferença permaneceu significativa mesmo após ajuste para potenciais confundidores (escores do SNAP-IV na linha de base, e subtipo de TDAH), e ela não pode ser explicada pelas doses de metilfenidato visto que os adultos com TDAH de início tardio receberam doses mg/kg/dia similares às providenciadas aos

adultos com TDAH pleno (ver Tabela 1). É importante notar que Biederman et al.²⁰ avaliaram a resposta ao metilfenidato OROS em uma amostra de 36 pacientes adultos apresentando TDAH de início tardio no único estudo aberto não-controlado prévio avaliando esta questão. Os autores também documentaram uma redução robusta nos sintomas de TDAH.

O modelo neurobiológico para TDAH sugere a implicação de vários genes na etiologia do transtorno, cada um deles com um pequeno efeito.⁴¹ A suscetibilidade genética de cada indivíduo com o transtorno pode variar grandemente, e a expressão destes genes em um transtorno definível pode também depender da demanda imposta pelas adversidades ambientais. Uma criança com vulnerabilidade genética baixa pode manifestar o transtorno cedo na vida se ela for criada em um ambiente desafiador, como uma escola mais exigente. Da mesma forma, a mesma criança pode manifestar o transtorno mais tarde na vida se ela enfrentar maiores demandas ambientais mais tarde na vida. Assim, requerer uma idade de início antes dos 7 anos pode não estar de acordo com o modelo etiológico, desde que uma idade absoluta não leva em consideração as exigências do ambiente da criança.

Limitações do estudo

Os resultados relatados neste estudo devem ser interpretados no contexto de algumas limitações metodológicas. Primeiro, visto que nós realizamos uma investigação retrospectiva do critério de idade de início, os achados estão sujeitos a viés de lembrança, especialmente na amostra de adultos. Outras investigações têm sugerido uma baixa acurácia para a lembrança nos adultos em relação aos sintomas na infância.^{7,8} Entretanto, é importante notar que não

há razão para esperar que este viés de investigação afete diferentemente os 2 grupos (TDAH pleno e de início tardio) considerando que o prejuízo dos sintomas de TDAH estava presentes em ambos os grupos. Mais ainda, trabalhos prévios mostram pouca evidência para vieses de investigação na abordagem de TDAH adulto. ⁴²⁻⁴⁴

Em segundo, nós não tivemos um braço placebo neste ensaio, assim nós não tivemos controle interno para corrigir para qualquer efeito de tempo ou viés de expectativa. Entretanto, a melhora dos sintomas de TDAH em ambos os grupos nas 2 amostras independentes de crianças/adolescentes e adultos foi comparável àquelas relatadas previamente em ensaios clínicos randomizados. Embora uma resposta ao placebo estivesse presente de alguma forma em certo grau em nosso estudo e pudesse diminuir o poder por reduzir a precisão da medição da resposta à droga, é improvável que o efeito placebo estivesse sistematicamente presente em apenas um dos grupos (TDAH pleno ou de início tardio). Em terceiro, nós avaliamos a idade de início do prejuízo na amostra de crianças e adolescentes e a idade de início dos sintomas na amostra de adultos. Visto que estas diferentes medições (idade de início de prejuízo e idade de início dos sintomas) possam ter introduzido algum viés na análise, nós corremos análises separadas nas amostras de crianças/adolescentes e de adultos. É importante notar que independentemente da estratégia utilizada, os pacientes com diagnóstico pleno de TDAH não tiveram uma melhor resposta ao metilfenidato do que aqueles sem o critério de idade de início ou sem o critério de idade de início de prejuízo (TDAH de início tardio). Mais ainda, a confusão entre estas 2 medições está implícita na literatura visto que os critérios do DSM-IV enfatizam idade de início

de prejuízo e os critérios da CID-10 enfatizam idade de início dos sintomas no diagnóstico de TDAH.

Implicações clínicas

Nossos resultados em amostras independentes de crianças/ adolescentes e de adultos têm uma implicação clínica direta. Eles corroboram os achados prévios sugerindo que pacientes com TDAH de início tardio dos sintomas (idade de 7 anos ou mais) devem apresentar sintomatologia, perfis comórbidos e níveis de prejuízo similares àqueles com início precoce dos sintomas. Mais ainda, nossos achados sugerem que os pacientes com TDAH de início tardio dos sintomas não apresentam uma resposta mais pobre ao tratamento com metilfenidato. Assim, os clínicos devem considerar não apenas o diagnóstico de TDAH nestes pacientes, mas também a possibilidade de implementar o tratamento com metilfenidato. Esta abordagem é ainda mais importante em adultos para quem a lembrança da idade de início dos sintomas de TDAH é extremamente problemática, e a evidência deste e de um estudo prévio documentam uma resposta robusta ao metilfenidato para aqueles apresentando um início tardio dos sintomas.

Ainda mais, nossos resultados somam-se aos achados prévios sugerindo que revisões dos sistemas de classificação que estão em progresso devam considerar a revisão deste critério restritivo do TDAH não baseado empiricamente.

Referências Bibliográficas:

1. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-at-onset criterion for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1204-1210
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248
3. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
4. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavior Disorders*. Geneva: WHO; 1992
5. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents: A Review of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Implications. *Pediatrics* 2005;115:1734-1746
6. Green S, Loeber R, Lahey BB. Stability of mothers' recall of the age of onset of their child's attention and hyperactivity problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:135-137

7. Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, et al. Accuracy of Adult Recall of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1882-1888
8. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1948-1956
9. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-987
10. Goodwin FK, Ghaemi SN. Understanding Manic-depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:23-25
11. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4–12
12. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1065-1079
13. Applegate B, Lahey BB, Hart EL, et al. Validity of the age-at-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1211-1221
14. Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, et al. Exploring ADHD age-at-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:212-218

15. Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, et al. Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1512-1519
16. Rucklidge JJ, Tannock R. Age of onset of ADHD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:496-497
17. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Mochan F, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in adults – early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res* 2003;119:217-223
18. Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson J, Seidman L: Neuropsychological Studies of Late Onset and Subthreshold Diagnoses of Adult ADHD. *Biological Psychiatry* (in press)
19. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC: Diagnosing Adult ADHD: Are Late Onset and Subthreshold Diagnoses Valid? *American Journal of Psychiatry* (in press)
20. Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. An Open-Label Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Late-Onset ADHD. *CNS Spectr*. 2006;11:390-396
21. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:737-744

22. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, et al. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras de Psiquiatr* 2003;25:87-90
23. Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1131-3
24. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4 – 18 and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont. Department of Psychiatry; 1991.
25. Achenbach TM. Manual of the Teacher's Report Form and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont. Department of Psychiatry; 1991
26. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Martins S, Schmidt M, Tramontina S. ADHD in a diverse culture: Do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1436-1441
27. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:307-310

28. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder – Support for validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256: 311-9
29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York, NY: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1998
30. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33
31. Mercadante MT, Asbahr F, Rosário-Campos MC, et al. K-SADS - Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo, SP, Brazil: PROTOC Hospital das Clínicas da FMUSP; 1995
32. Barkley RA, Murphy KR. Attention déficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. Second edition. The Guilford Press New York. 1998
33. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD - A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86

34. Stevens J, Quittner AL, Abikoff H. Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol* 1998;27:406-414
35. Correia-Filho A, Bodanese R, Silva T, et al. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:748-55
36. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children*, 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1991
37. Wechsler D. *WAIS-R – Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. Cleveland, OH: The Psychological Corporation; 1981
38. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988
39. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:24-29
40. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, et al. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a Randomized Clinical Trial. *J Attent Disord* 2004;8:37–44

41. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. Biol Psychiatry 2005;57:1215-1220

42. Faraone S, Biederman J, Mick E. Symptom reports by adults with attention deficit hyperactivity disorder: are they influenced by attention deficit hyperactivity disorder in their children? J Nerv Ment Dis 1997;185:583-584

43. Faraone SV: Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Implications for theories of diagnosis. Curr Dir Psychol Sci 2000;9:33-36

44. Faraone SV, Biederman J, Feighner JA, Monuteaux MC: Assessing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: which is more valid? J Consult Clin Psych 2000;68:830-42

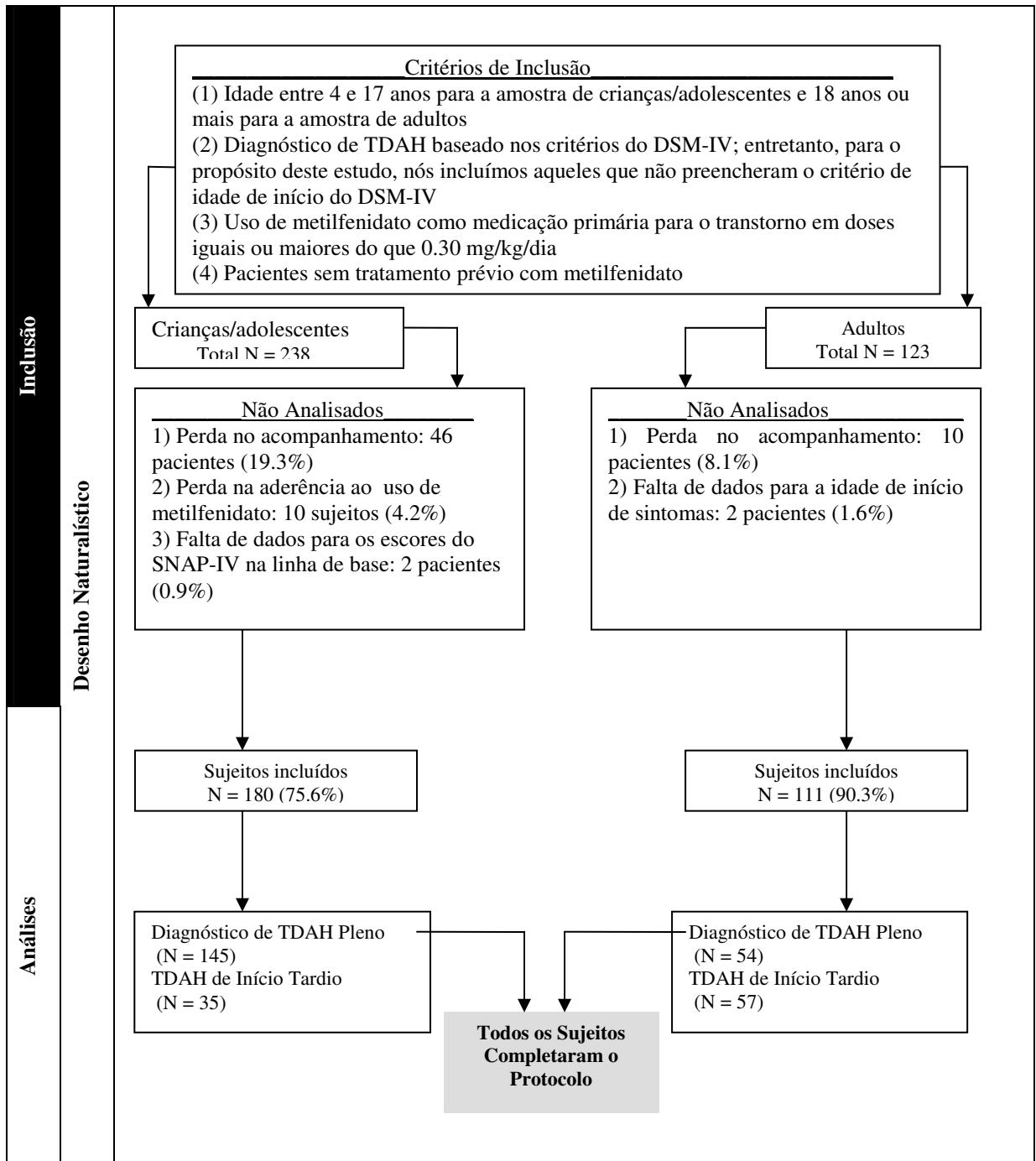
Tabela 1. Dados Demográficos, Escores de QI, Perfis Comórbidos, e Doses Finais de Metilfenidato em Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos Apresentando Com Diagnósticos de TDAH Pleno e TDAH de Início Tardio^a

Característica	Crianças/adolescentes		Adultos	
	TDAH pleno (n = 145)	TDAH de início tardio (n = 35)	TDAH pleno (n = 54)	TDAH de início tardio (n = 57)
Idade: média (DP)	9.9 (2.8)	12.1 (2.6)	33.7 (11.4)	37.4 (10.5)
Escores de QI: média (DP)	95.5 (13.8)	91.5 (12.4)	99.9 (8.4)	99.5 (10.2)
Etnia, N (%)				
Branco	129 (89.0)	33 (94.3)	54 (100)	57 (100)
Não-Branco	9 (6.2)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)
Gênero, N (%)				
Masculino	117 (80.7)	24 (68.6)	32 (59.3)	24 (42.1)
Feminino	28 (19.3)	11 (31.4)	22 (40.7)	33 (57.9)
Subtipos, N (%)				
Combinado	97 (66.9)	13 (37.1)	37 (68.5)	27 (47.4)
Desatento	36 (24.8)	21 (60.0)	15 (27.8)	28 (49.1)
Hiper/impulsivo	12 (8.3)	1 (2.9)	2 (3.7)	2 (3.5)
Comorbidades atuais, N (%)				
Tr. Disruptivos do Comportamento	84 (57.9)	14 (40.0)	21 (38.9)	16 (28.1)
Tr. de Humor	11 (7.6)	2 (5.7)	17 (31.5)	20 (35.1)
Tr. de Ansiedade	40 (27.6)	3 (8.6)	21 (38.9)	18 (31.6)
Tr. Uso Substância	4 (2.8)	1 (2.9)	2 (3.7)	3 (5.3)
Dose de metilfenidato (mg/kg/dia) em 1 mês, média (DP)	0.53 (0.16)	0.52 (0.14)	0.50 (0.16)	0.45 (0.13)

^aVariáveis que foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < .05$) são apresentadas em negrito.

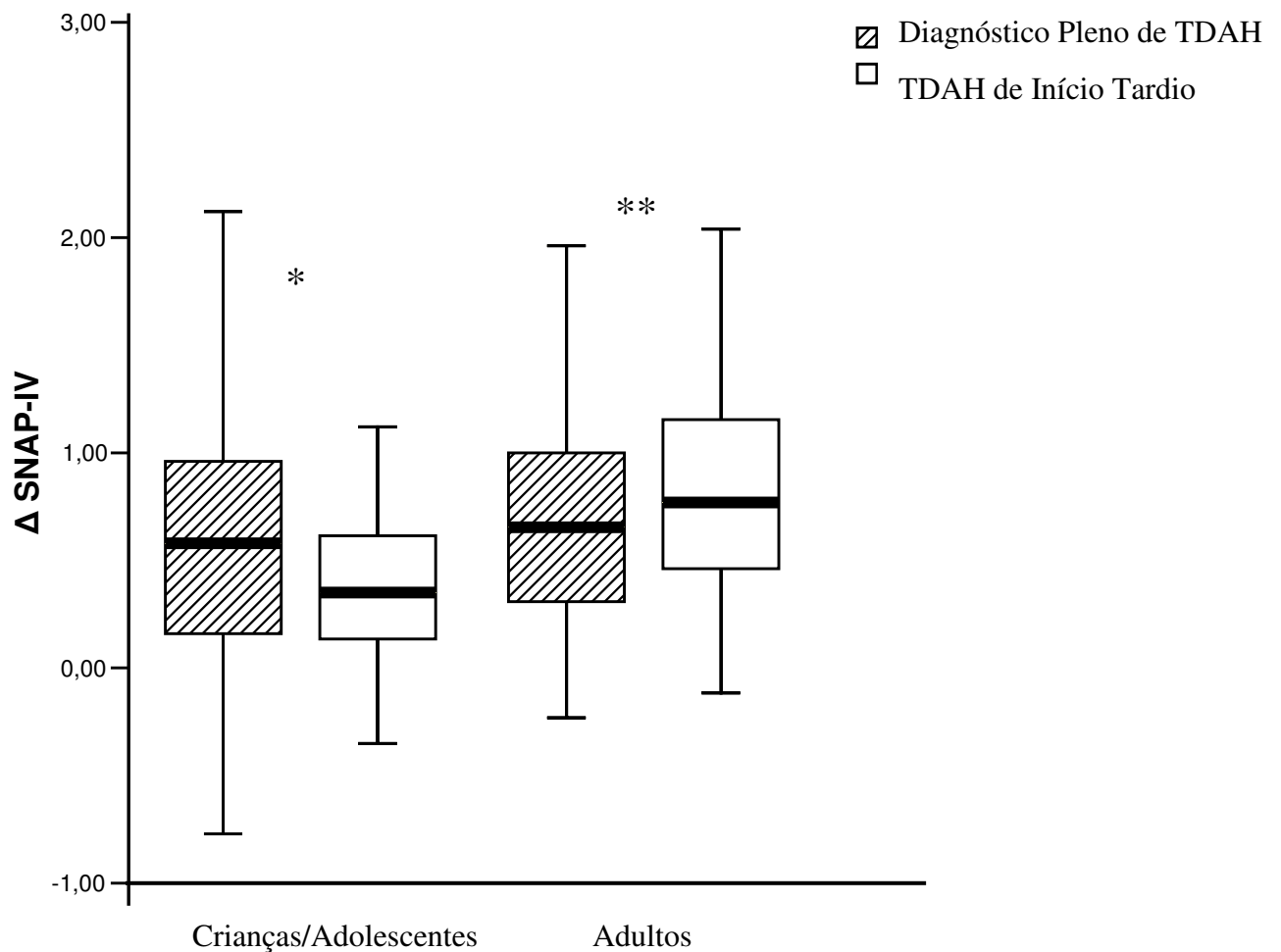
Abreviação: TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.

Figura 1. Diagrama Mostrando Critérios Utilizados para Inclusão nas Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos Neste Estudo Naturalístico



Abreviações: TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, SNAP-IV = Escala Swanson, Nolan, e Pelham-versão IV.

Figura 2. Diferença no Escore Total da SNAP-IV (linha de base até 1 mês de tratamento) Entre os Grupos de TDAH (TDAH pleno versus TDAH de Início Tardio) nas Amostras de Crianças/Adolescentes e Adultos^a



*Barras pretas no centro dos quadrados indicam escores médios.

* $p = .354$.

** $p = .018$ na análise de covariância ajustada para confundidores.

Abreviações: TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, SNAP-IV = Escala Swanson, Nolan, e Pelham-versão IV.

8. Versão em Inglês

Is age-at-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder?

Marcelo C. Reinhardt, M.D.; Lucia Benetti; Marcelo M. Victor, M.D.; Eugenio H. Grevet, M.D., Paulo Belmonte-de-Abreu, M.D.; Stephen V. Faraone, Ph.D.; Luis A. Rohde, M.D.

From ADHD Outpatient Program, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil (Drs. Reinhardt, Victor, Grevet, Belmonte-de-Abreu, and Rohde and Ms. Benetti) and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and Neuroscience and Physiology, Upstate Medical University, Syracuse, N. Y. (Dr. Faraone).

This work was partially supported by research grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, DF, Brazil (Grant 307780/2004-0), and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Potential conflict of interests: The ADHD Outpatient Program receives research support from the following pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis.

Dr. Belmonte-de-Abreu has received grant/research support from Bristol-Meyers-Squibb, Pfizer and Janssen-Cilag. Dr. Faraone has received grant/research from McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Shire, Eli Lilly, National Institute of Mental Health, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Child Health and Human Development, and National

Institute Neurological Diseases and Stroke; has served on the speakers bureaus of Eli Lilly, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, and Shire; and has served as a consultant for or on the advisory boards of McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, Noven Pharmaceuticals, Shire, and Eli Lilly. Dr. Rohde has served as a consultant for or on the advisory boards of Bristol-Myers Squibb, Ely Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis and has served on the advisory boards of Eli Lilly. Drs. Reinhardt, Victor, and Grevet and Ms. Benetti report no other financial affiliations relevant to the subject of this article.

Corresponding author and reprints: Luis Augusto Rohde, M.D., Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil 90035-003 (e-mail: lrohde@terra.com.br).

Received Sept. 1, 2006; accepted Dec. 7, 2006. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jul;68(7):1109-16.

Abstract

Objective: Since DSM-IV criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) require that some symptoms causing impairment must be present before 7 years of age, clinicians are faced with a diagnostic and treatment dilemma on how to proceed with late-onset ADHD patients. We aimed to compare the response to methylphenidate between a group of patients fulfilling all DSM-IV ADHD criteria (full ADHD diagnosis) and a group of patients fulfilling all DSM-IV criteria except the age-at-onset criterion (late-onset ADHD).

Methods: We evaluated 180 children and adolescents (4-17 years old), and 111 adults from our ADHD unit. All ADHD diagnoses were assessed using DSM-IV criteria. Methylphenidate was administered twice daily (8 a.m. and noon), but an extra dose was allowed between 5 and 6 p.m. for children and adolescents needing extra coverage in the evening. The minimum dose was 0.30 mg/kg/day. Response to treatment was assessed in methylphenidate-naive subjects using the Swanson, Nolan, and Pelham Scale-version IV (SNAP-IV) at baseline and after 1 month of treatment. Data were collected from January 2000 to January 2006.

Results: In both samples, subjects with the full ADHD diagnosis did not have a better response to methylphenidate at doses around 0.5 mg/kg/day than the late-onset ADHD subjects. In fact, adults with late-onset ADHD had a better response to methylphenidate than adults with the full diagnosis, even after adjustment for confounders (baseline SNAP-IV total score and ADHD types) (children and adolescents: $F = 0.865$; $p = .354$; adults: $F = 5.760$; $p = .018$).

Conclusion: These results concur with recent literature questioning the validity of the DSM-IV age-at-onset criterion for the diagnosis of ADHD and suggest that clinicians should consider implementing methylphenidate treatment for subjects with late-onset ADHD.

Key words: attention-deficit hyperactivity disorder, hyperkinetic disorders, inattention, hyperactivity, methylphenidate.

Introduction

Although it is widely accepted that attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) often begins in early childhood, defining an age-at-onset criterion for symptoms still generates much debate.^{1,2} The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*³ states that some of the core ADHD symptoms that cause significant impairment must be present before the age of 7 years. In the *International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10)*,⁴ criteria for hyperkinetic disorder require that symptoms must begin before the age of 6 years, with no mention of age for impairment.

Although this age-at-onset criterion for ADHD has been used for over 2 decades, its implementation and retention were based on the clinical experience of the committees formed to create diagnostic criteria, but not on empirical research. Clinically, it is believed that the age-at-onset criterion facilitates differential diagnosis between real ADHD and late-onset behavior and inattentive problems related to school stress or feelings of inadequacy. In this regard, Wolraich et al.⁵ suggest that previous school reports should be reviewed to help in documenting problems before the age of 7 years. In addition, the age-

at-onset criterion seems to increase the homogeneity of samples for research.¹ There is, however, much to be said against these apparently logical arguments. Green et al.⁶ showed that the recall of the exact age at onset of symptoms by parents has only moderate reliability after a 1-year period. This issue poses dilemmas for the diagnostic process that are even greater when assessing ADHD in adults.^{7,8} However, the most solid argument against the inclusion of this criterion in the classification system is that no systematic research had been done to validate the age-at-onset criterion until the publication of the DSM-IV.

More than 30 years ago, Robins and Guze⁹ proposed a strategy for assessing the validity of diagnostic constructs in psychiatric disorders that has been used in several investigations.^{10,11} Regarding psychiatric disorders of childhood and adolescence, Jensen et al.¹² adapted the strategy including the following 8 criteria: clinical phenomenology; demographic, psychosocial, and biological factors; family genetics and environmental factors; natural history; and intervention response.

Several investigations assessed some of these parameters to determine the validity of the ADHD age-at-onset criterion. Regarding clinical phenomenology, Applegate et al.¹³ examined the validity of the age-at-onset criterion through the analysis of 380 youths aged 4 through 17 years using data from the DSM-IV field trials. They found that 18% of those having the combined type, 2% of those having the hyperactive/impulsive type, and 43% of those having the inattentive type had an age at onset after 7 years of age. The comparisons between the group having an age at onset after 7 years and the group with an age at onset before 7 years did not reveal significant differences

in comorbid conditions or degree of impairment, possibly refuting the argument that a later onset of symptoms might be due to other disorders. Moreover, those who initiated symptoms after 7 years of age had more functional impairments than children who did not have ADHD symptoms. In a subsequent study, Rohde et al.¹⁴ found that subjects who fulfilled all DSM-IV ADHD criteria, except the age-at-onset criterion, showed patterns of symptomatology, comorbidities with disruptive behavior disorders, and global impairment more similar to youths with ADHD than to non-ADHD adolescents in a school sample of 191 Brazilian adolescents. Willoughby et al.¹⁵ assessed interviews of 1422 subjects (9 to 16 years old). In subjects with ADHD inattentive and combined types, elevated levels of symptoms, independent of their age at onset, were associated with more impairment. There was no difference between the early- and late-onset groups in comorbidity in the inattentive group. However, early-onset subjects from the combined type were at higher risk for comorbidity with disruptive behavior disorders and more likely to receive treatment and to use mental health services. The findings from this study suggest that there are different clinical implications for the age-at-onset criterion depending on the ADHD subtype. Rucklidge and Tannock¹⁶ preliminarily compared 4 groups of adolescents: 6 subjects with adolescence-onset ADHD, 6 with childhood-onset but persisting ADHD, 6 with ADHD in remission, and 6 non-ADHD controls. The adolescents with childhood-onset ADHD showed more cognitive deficits than the group with adolescent-onset ADHD. The authors suggested that strictly observing the age-at-onset criterion is valid in the assessment of patients. In a referred sample of adults with ADHD, Hesslinger et al.¹⁷ divided 50 patients into early-onset and late-onset ADHD subgroups. They found that late- and early-

onset subjects both displayed similar psychiatric comorbidities and severity of current symptoms.

Regarding psychological factors, Faraone et al.¹⁸ compared 127 adult subjects meeting all DSM-IV criteria for childhood-onset ADHD with 79 adults meeting all ADHD criteria except the age-at-onset criterion using an extensive neuropsychological battery for the assessment of executive functioning deficits. Besides similar psychiatric comorbidity and functional impairment, they did not find significant differences between late-onset and full ADHD subjects in neuropsychological impairment.¹⁸

Regarding family history, Faraone et al.¹⁹ assessed the same sample of adults with ADHD mentioned above. Trained interviewers extensively evaluated family psychiatric history through structured interviews. Again, no significant differences emerged in the comparison between late-onset and full ADHD subjects in patterns of family transmission.¹⁹

Regarding response to interventions, we were able to find just 1 previous article that addressed response to methylphenidate in a small sample of adults with late-onset ADHD. Biederman et al.²⁰ assessed 36 patients in an open-label trial using monotherapy with oral release osmotic system (OROS) methylphenidate at a daily dose up to 1.3 mg/kg/day. They found a statistically and clinically significant reduction in ADHD symptoms relative to baseline. However, no comparison was made against subjects with the full ADHD diagnosis.

Thus, the main objective of this study was to compare the response to methylphenidate treatment between a group of patients who fulfilled all DSM-IV ADHD criteria (full ADHD diagnosis) and a group of patients fulfilling all DSM-IV

criteria except the age-at-onset criterion (late-onset ADHD). On the basis of the lack of significant differences between late-onset and full ADHD subjects on clinical phenomenology and psychosocial and family factors in the majority of previous investigations, we hypothesized that no significant difference would exist between these 2 groups regarding response to intervention (methylphenidate).

METHOD

Design

This was a naturalistic study (noncontrolled cohort) assessing the efficacy of methylphenidate between early- and late-onset ADHD patients in 2 samples: 1 comprising children and adolescents and the other comprising adults.

Subjects

Subjects enrolled in this study came from 2 different samples collected in the ADHD Outpatient Clinic at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The first sample comprised children and adolescent with ADHD; the second one comprised adults with ADHD. The HCPA is the university hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Data were collected from January 2000 to January 2006.

Inclusion/exclusion criteria were (1) age between 4 and 17 years for the child and adolescent sample and 18 years or older for the adult sample; (2)

diagnosis of ADHD based on DSM-IV criteria; however, for the purpose of this study, we included those who did not fulfill DSM-IV age-at-onset criterion; (3) use of methylphenidate as the primary medication for the disorder in doses equal to or higher than 0.30 mg/kg/day; and (4) patients who were drug naive for methylphenidate.

The study was approved by the institutional review board (IRB) of our university hospital (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America - IRB 00000921). All adult patients and parents/guardians of children and adolescents signed informed consent forms to enter the study protocol.

Diagnostic procedures

The diagnosis of ADHD in children and adolescents was achieved in our clinic through a 3-stage process: (1) evaluation with a semistructured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Epidemiologic Version [K-SADS-E]),²¹ modified to assess DSM-IV criteria and applied to parents by trained research assistants; the interrater reliability for ADHD diagnosis was evaluated previously (κ coefficient = 0.94; $p < .001$)²²; (2) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (L.A.R.); and (3) clinical evaluation of ADHD and comorbid conditions using DSM-IV criteria performed by a child psychiatrist who previously received the results of the K-SADS-E. Interviews with parents and subjects were conducted (for further details, see Rohde²³). Trained child and adolescent psychiatrists determined the final diagnosis of ADHD and comorbidities. Since the age at onset of impairment criterion is

extensively assessed in our semi-structured interviews, we relied on information from the K-SADS-E to obtain data on this issue. Information from school was also obtained by the Child Behavior Check-list,²⁴ the Teacher Report Form,²⁵ and the Swanson, Nolan, and Pelham Scale-version IV (SNAP-IV).²⁶

The diagnosis of ADHD and comorbidities in adults followed a similar process fully described in previous papers.^{27,28} In short, the diagnoses of comorbidities relied on data collected with the Structured Clinical Interview for DSM-IV-Revised.²⁹ Conduct disorder and antisocial personality disorder were accessed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview.³⁰ The diagnoses of ADHD and oppositional defiant disorder were achieved by the application of the respective sections of the Portuguese version of the K-SADS-E.³¹ The κ coefficients of interrater agreement for the K-SADS-E were 1.00 for the childhood ADHD diagnosis, 0.91 for childhood ADHD subtype, 1.00 for current ADHD diagnosis, and 0.95 for current ADHD subtype diagnosis.²⁷ Different from the strategy used in the sample of children and adolescents, the age-at-onset criterion was obtained from a direct question formulated to the patients: “What was your age when you first experienced inattentive, hyperactive, or impulsive problems?” In order to improve reliability, whenever possible, a close member of the family who knew the patient since childhood was also asked about the age at onset of symptoms. The earliest reported age at onset of symptoms was considered in the analysis. Regarding impairment, the patient’s current and past ability to function in areas of life activity was also assessed using a subset of the Barkley ADHD Rating Scale.³²

Measures

The primary outcome measure for assessing effects of treatment on ADHD symptoms was the total score of the SNAP-IV in both samples. The SNAP-IV is based on a 0 to 3 rating scale and has been frequently used in ADHD investigations, including those designed to assess clinical interventions.³³ The internal consistency of the SNAP-IV varies from good to excellent.³⁴ In a previous study, we obtained a Cronbach's α coefficient of .74 for the complete scale (26 items) in a different sample.³⁵ The scale was completed using information gathered from the subjects' parents for the sample of children and adolescents and from the patient for the adult sample. Patients were evaluated for ADHD symptoms at baseline and after 1 month of treatment.

Demographic characteristics (gender, ethnic background, and age) were collected by direct interview. Intellectual functioning was measured in children and adolescents by the Wechsler Intelligence Scale-Third Edition,³⁶ administered by a trained psychologist to assess full-scale IQ score. In adults, the intellectual functioning was estimated by vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised,³⁷ also applied by a trained psychologist.

Pharmacological Intervention

Patients were treated according to the program's protocol. Doses of short-acting methylphenidate were augmented until there was no further clinical improvement or there were limiting side effects.²³ Methylphenidate was administered preferentially twice daily (8 a.m. and noon), but an extra dose

between 5 and 6 p.m. was allowed for children needing continuous coverage during the evening. The minimum dose of methylphenidate accepted in this protocol was 0.30 mg/kg/day. Concomitant use of other medications was allowed.

Data analyses

Baseline patient demographic characteristics, IQ scores, ADHD subtype, comorbid conditions (current disruptive behavior disorders, anxiety and mood disorders), baseline SNAP-IV scores, doses of methylphenidate, and use of a second medication were compared between the 2 groups (full ADHD diagnosis and late-onset ADHD) in the 2 samples using the χ^2 test or Fisher's exact test (categorical variables) and the Student t test (continuous variables). We also determined the association between all the above-mentioned variables and response to methylphenidate (dependent variable).

First, we defined potential confounders. They were defined based on conceptual analyses of the literature and/or using a broad statistical definition (association with both the independent and dependent variables at a $p \leq .20$). This approach assured very conservative analyses.

The effect of group (full vs. late-onset ADHD) on the SNAP-IV total score (baseline total score – total score at 1 month of treatment) was assessed through analysis of covariance with baseline scores and potential confounders as covariates. A 5% significance level was accepted in all these comparisons (2-tailed).

For both the child/adolescent and adult samples, an unbiased estimate of the endpoint versus baseline effect size was also computed for the total score of the SNAP-IV. An effect size greater than 0.80 is considered large, between 0.50 and 0.80 is considered moderate, and less than 0.20 is considered small³⁶.

RESULTS

From a total sample of 238 children and adolescents with ADHD fulfilling our inclusion/exclusion criteria, we were able to include 180 subjects (75.6%). Reasons for exclusion were (1) lost at the follow-up: 46 patients (19.3%); (2) lack of adherence to methylphenidate use: 10 subjects (4.2%); and (3) missing data for the baseline SNAP-IV scores: 2 patients (0.9%). From a total sample of 123 adults with ADHD fulfilling our inclusion/exclusion criteria, we were able to include 111 subjects (90.3%). Reasons for exclusion were (1) lost at follow-up: 10 patients (8.1%) and (2) missing data for age at onset of symptoms: 2 patients (1.6%) (Figure 1).

We compared patients included in and excluded from analyses in both samples on demographic characteristics, IQ scores, ADHD subtype, comorbid conditions (current disruptive behavior disorders, anxiety and mood disorders), SNAP-IV scores at baseline, doses of methylphenidate and use of a second medication. There was no significant difference between children and adolescents with ADHD included in the study compared with those excluded on any assessed variable. Regarding the adult sample, there was a trend for between-group difference in the prevalence of ADHD subtypes ($p = .054$). No other significant differences were found.

Demographics, clinical data, IQ scores, and final doses of methylphenidate in both groups for children/adolescents and adults can be found in Table 1. Among the 180 children and adolescents evaluated in this study, 145 met all DSM-IV ADHD criteria (full ADHD) and 35 met all DSM-IV ADHD criteria, except the age-at-onset criterion (late-onset ADHD). Among the 111 adults assessed in this study, 54 met all DSM-IV ADHD criteria (mean age at onset = 4.2 years, SD = 1.6), 57 met criteria for late-onset ADHD (mean age at onset = 9.0 years, SD = 2.1). In the sample of children and adolescents, significant between-group differences were found in age (full ADHD: mean = 9.9 years, SD = 2.79; late-onset ADHD: mean = 12.1 years, SD = 2.59; $p < .001$), sub-types (full ADHD: combined was the most prevalent [66.9%]; late-onset ADHD: inattentive was the most prevalent [60%]; $p < .001$), and comorbidity with anxiety disorder (full ADHD: 27.6%; late-onset ADHD: 8.6%; $p = .016$). In the sample of adults, no significant difference was found between the full ADHD and late-onset ADHD groups.

In both samples, subjects with full ADHD did not respond better to methylphenidate than those with late-onset ADHD. In the sample of children and adolescents, no significant difference was found ($F = 0.865$; $df = 1$; $p = .354$; confounders included in the model: SNAP-IV score at baseline, IQ score, and ADHD type). In the adult sample, however, the late-onset patients had a significantly higher response to methylphenidate than did the full ADHD patients, even after adjusting for confounders (SNAP-IV score at baseline and ADHD type) ($F = 5.760$; $df = 1$; $p = .018$) (Figure 2). Endpoint versus baseline effect sizes were large in both groups of children and adolescents (ADHD full

diagnosis: 1.05; late-onset ADHD: 0.91) and adults (ADHD full diagnosis: 1.27; late-onset ADHD: 1.73).

DISCUSSION

In 2 independent clinical samples of patients with ADHD across the life cycle, we were not able to detect a significantly better response to methylphenidate in subjects with the full diagnosis of ADHD compared with subjects with late-onset ADHD. In contrast, for adults, we found a better response to methylphenidate for the late-onset subjects. Although medication response cannot be viewed as a gold standard for validating diagnoses, these results viewed in the context of prior work provide converging evidence for the validity of late-onset ADHD. We were not aware of previous studies in children and adolescents investigating the role of age at onset of symptoms in response to methylphenidate in subjects with ADHD.

Similarly to findings from other studies,^{13,14} we found many children (almost 20%) with impairing late-onset ADHD symptoms (age 7 years or later). In addition, a substantial proportion of adults (51%) with ADHD reported symptoms onset after 7 years of age. Their age at onset of symptoms would exclude these subjects from full DSM-IV ADHD diagnosis, although they would qualify for the diagnosis of ADHD, not otherwise specified. This issue assumes an even more relevant perspective considering that Mannuzza et al.⁷ found, in a longitudinal study, that only 27% of adults with a confirmed childhood ADHD diagnosis would be correctly identified as having ADHD in childhood on the basis of an assessment at adulthood. Moreover, patients with full ADHD diagnosis and those with late-onset ADHD had a similar male/female ratio and

comorbid profile in our samples of children/adolescents and adults. The only difference found regarding comorbidity was for anxiety disorders in the sample of children and adolescents. As expected, more ADHD inattentive type was found in late-onset ADHD.

Concerning response to methylphenidate treatment, we found large endpoint versus baseline effect sizes for both patients with full ADHD and those with late-onset ADHD in the 2 samples. The magnitude of effect in subjects with full ADHD was comparable with that found in previous short-term clinical trials (see Faraone et al.³⁹ and Szobot et al.⁴⁰). No significant difference in the response to methylphenidate was detected between full ADHD and late-onset ADHD in the sample of children and adolescents. Surprisingly, we found an even greater response to methylphenidate in late-onset ADHD compared with full ADHD in the sample of adults. This difference remained significant even adjusting for potential confounders (SNAP-IV score at baseline and ADHD subtype), and it cannot be explained by methylphenidate doses since adults with late-onset ADHD received similar mg/kg/day doses as those provided to the adults with full ADHD (see Table 1). It is important to note that Biederman et al.²⁰ evaluated response to OROS methylphenidate in a sample of 36 adult patients presenting with late-onset ADHD in the only previous noncontrolled open study assessing this issue. The authors also documented a robust reduction in ADHD symptoms

The neurobiological model for ADHD suggests the implication of several genes in the etiology of the disorder, each of them with small effect.⁴¹ The genetic susceptibility of each individual with the disorder may vary greatly, and the expression of these genes into a definable disorder may also depend on the

demand posed by environmental adversities. A child with low genetic vulnerability may manifest the disorder early in life if he or she was raised in a challenging environment, such as a more demanding school. Likewise, the same child may manifest the disorder later in life if he/she faces higher environmental demands only later in life. Thus, requiring an age at onset before the age of 7 years may not be in accordance with this etiological model, since an absolute age does not take into consideration the child's environmental demands.

Limitations of the study

The results reported in this study must be interpreted in the context of some methodological limitations. First, since we performed a retrospective assessment of the age-at-onset criterion, findings are subject to recall biases, especially in the adult sample. Other investigations have suggested a low accuracy of adult recall regarding ADHD symptoms in childhood.^{7,8} However, it is important to note that there is no reason to expect that this assessment bias would differently affect the 2 groups (full diagnosis and late-onset ADHD) considering that impairment of ADHD symptoms was present in both groups. Moreover, prior work shows little evidence for reporter biases in the assessment of adult ADHD.⁴²⁻⁴⁴

Second, we did not have a placebo arm in this trial, so we did not have an internal control to correct for any effect of time or expectancy bias. However, the improvement of ADHD symptoms in both groups in the 2 independent samples of children/adolescents and adults was comparable to those previously reported in randomized clinical trials. Although a placebo response was likely present to

some degree in our study and most likely decreased power by reducing precision of measurement of drug response, it is unlikely that placebo response has been systematically related to only one of the groups (full diagnosis or late-onset ADHD). Third, we assessed age at onset of impairment in the sample of children and adolescents and age at onset of symptoms in the sample of adults. Since these different measures (age at onset of impairment and age at onset of symptoms) might introduce bias in analyses, we ran separate analyses in samples of children/adolescents and adults. It is important to note that independent of the strategy used, patients with full ADHD diagnosis did not have a better response to methylphenidate than those without ADHD age-at-onset criterion or without ADHD age at onset of impairment criterion (late-onset ADHD). Moreover, the confusion between these 2 measures is implicit in the literature since DSM-IV criteria emphasize age at onset of impairment, and ICD-10 criteria emphasize age at onset of symptoms in the diagnosis of ADHD.

Clinical implications

Our results in independent samples of children/adolescents and adults have a direct clinical implication. They corroborate previous findings suggesting that patients with late-onset ADHD symptoms (age 7 years or later) might present similar symptomatology, comorbid profiles, and levels of impairment as those with early onset of symptoms. Moreover, our findings suggest that patients with late-onset ADHD symptoms do not have a poorer response to methylphenidate treatment. Thus, clinicians should consider not only a diagnosis of ADHD in these patients, but also the possibility of implementing methylphenidate treatment. This approach is even more important in adults for

whom recall of age at onset of ADHD symptoms is extremely problematic, and evidence from this and a previous study document a robust response to methylphenidate for those presenting a late onset of symptoms.

In addition, our results add to previous findings suggesting that revisions of classification systems that are in progress should consider revising this restrictive non-empirically based criterion for ADHD.

References

1. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-at-onset criterion for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1204-1210
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248
3. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
4. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavior Disorders*. Geneva: WHO; 1992
5. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents: A Review of the Diagnosis, Treatment, and Clinical Implications. *Pediatrics* 2005;115:1734-1746
6. Green S, Loeber R, Lahey BB. Stability of mothers' recall of the age of onset of their child's attention and hyperactivity problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:135-137
7. Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, et al. Accuracy of Adult Recall of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1882-1888

8. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1948-1956
9. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-987
10. Goodwin FK, Ghaemi SN. Understanding Manic-depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:23-25
11. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4–12
12. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1065-1079
13. Applegate B, Lahey BB, Hart EL, et al. Validity of the age-at-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1211-1221
14. Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, et al. Exploring ADHD age-at-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:212-218
15. Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, et al. Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1512-1519

16. Rucklidge JJ, Tannock R. Age of onset of ADHD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:496-497
17. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Mochan F, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in adults – early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res* 2003;119:217-223
18. Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson J, Seidman L: Neuropsychological Studies of Late Onset and Subthreshold Diagnoses of Adult ADHD. *Biological Psychiatry* (in press)
19. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC: Diagnosing Adult ADHD: Are Late Onset and Subthreshold Diagnoses Valid? *American Journal of Psychiatry* (in press)
20. Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. An Open-Label Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Late-Onset ADHD. *CNS Spectr.* 2006;11:390-396
21. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:737-744

22. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, et al. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras de Psiquiatr* 2003;25:87-90
23. Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1131-3
24. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4 – 18 and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont. Department of Psychiatry; 1991.
25. Achenbach TM. Manual of the Teacher's Report Form and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont. Department of Psychiatry; 1991
26. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Martins S, Schmidt M, Tramontina S. ADHD in a diverse culture: Do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1436-1441
27. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, et al. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:307-310
28. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder – Support for validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256: 311-9

29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York, NY: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1998
30. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33
31. Mercadante MT, Asbahr F, Rosário-Campos MC, et al. K-SADS - Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo, SP, Brazil: PROTOC Hospital das Clínicas da FMUSP; 1995
32. Barkley RA, Murphy KR. Attention déficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. Second edition. The Guilford Press New York. 1998
33. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD - A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86
34. Stevens J, Quittner AL, Abikoff H. Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol* 1998;27:406-414

35. Correia-Filho A, Bodanese R, Silva T, et al. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:748-55
36. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children*, 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1991
37. Wechsler D. *WAIS-R – Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. Cleveland, OH: The Psychological Corporation; 1981
38. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988
39. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:24-29
40. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, et al. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a Randomized Clinical Trial. *J Attent Disord* 2004;8:37–44
41. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220

42. Faraone S, Biederman J, Mick E. Symptom reports by adults with attention deficit hyperactivity disorder: are they influenced by attention deficit hyperactivity disorder in their children? *J Nerv Ment Dis* 1997;185:583-584
43. Faraone SV: Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Implications for theories of diagnosis. *Curr Dir Psychol Sci* 2000;9:33-36
44. Faraone SV, Biederman J, Feighner JA, Monuteaux MC: Assessing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: which is more valid? *J Consult Clin Psych* 2000;68:830-42

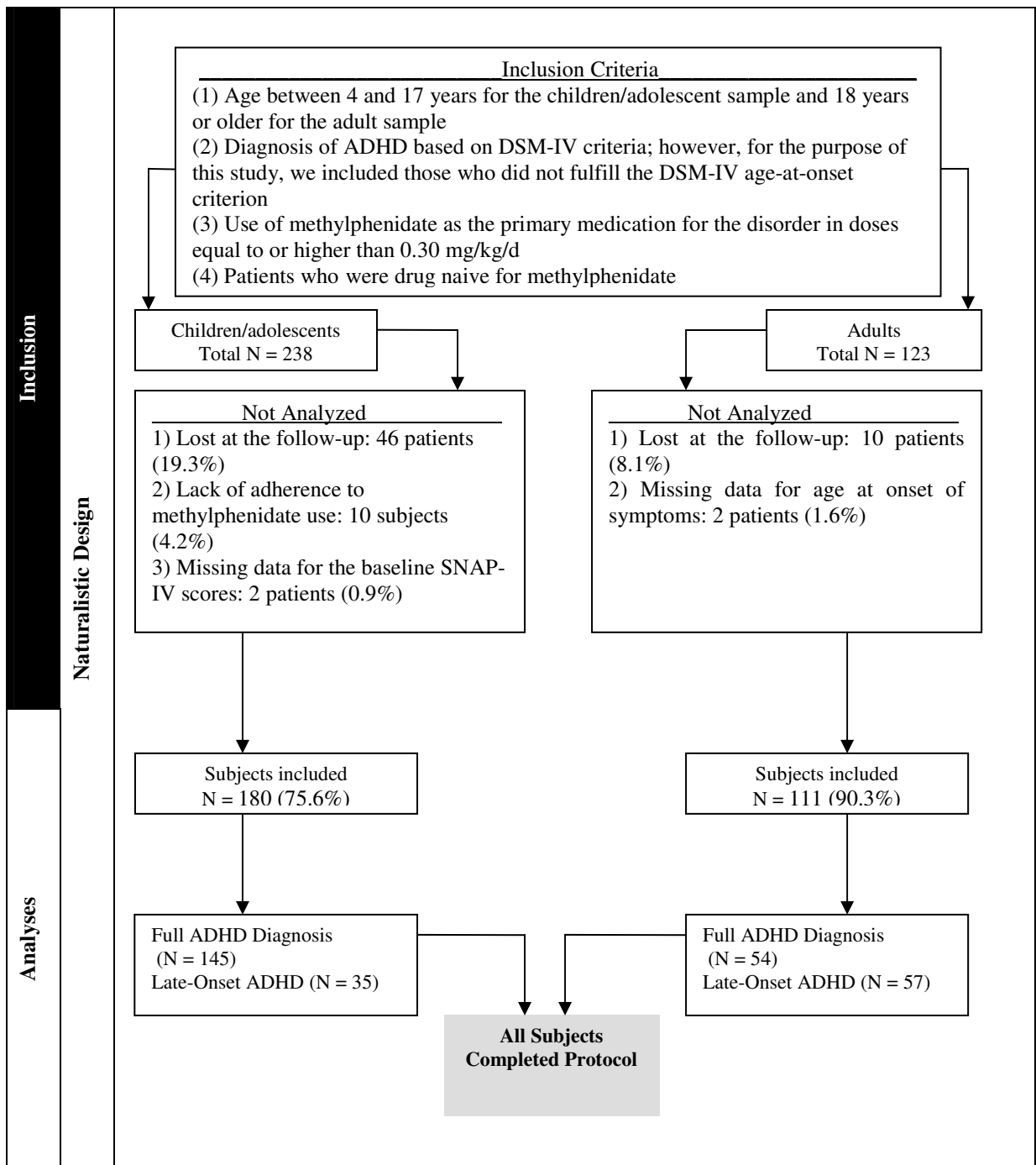
Table 1. Demographic Data, IQ Scores, Comorbid Profiles, and Final Doses of Methylphenidate in Samples of Children/Adolescents and Adults Presenting With Diagnoses of Full ADHD and Late-Onset ADHD^a

Characteristic	Children/Adolescents		Adults	
	Full ADHD (n =145)	Late Onset ADHD (n =35)	Full ADHD (n =54)	Late Onset ADHD (n =57)
Age: mean (SD)	9.9 (2.8)	12.1 (2.6)	33.7 (11.4)	37.4 (10.5)
IQ score: mean (SD)	95.5 (13.8)	91.5 (12.4)	99.9 (8.4)	99.5 (10.2)
Ethnicity, N (%)				
White	129 (89.0)	33 (94.3)	54 (100)	57 (100)
Nonwhite	9 (6.2)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)
Gender, N (%)				
Male	117 (80.7)	24 (68.6)	32 (59.3)	24 (42.1)
Female	28 (19.3)	11 (31.4)	22 (40.7)	33 (57.9)
Sub-types, N (%)				
Combined	97 (66.9)	13 (37.1)	37 (68.5)	27 (47.4)
Inattentive	36 (24.8)	21 (60.0)	15 (27.8)	28 (49.1)
Hyper/impulsive	12 (8.3)	1 (2.9)	2 (3.7)	2 (3.5)
Current Comorbidities, N (%)				
Disruptive behavior disorders	84 (57.9)	14 (40.0)	21 (38.9)	16 (28.1)
Mood disorders	11 (7.6)	2 (5.7)	17 (31.5)	20 (35.1)
Anxiety disorders	40 (27.6)	3 (8.6)	21 (38.9)	18 (31.6)
Substance use disorders	4 (2.8)	1 (2.9)	2 (3.7)	3 (5.3)
Dose of methylphenidate (mg/kg/day) at 1mo, mean (SD)	0.53 (0.16)	0.52 (0.14)	0.50 (0.16)	0.45 (0.13)

^aVariables that were significantly different between groups ($p < .05$) are presented in bold.

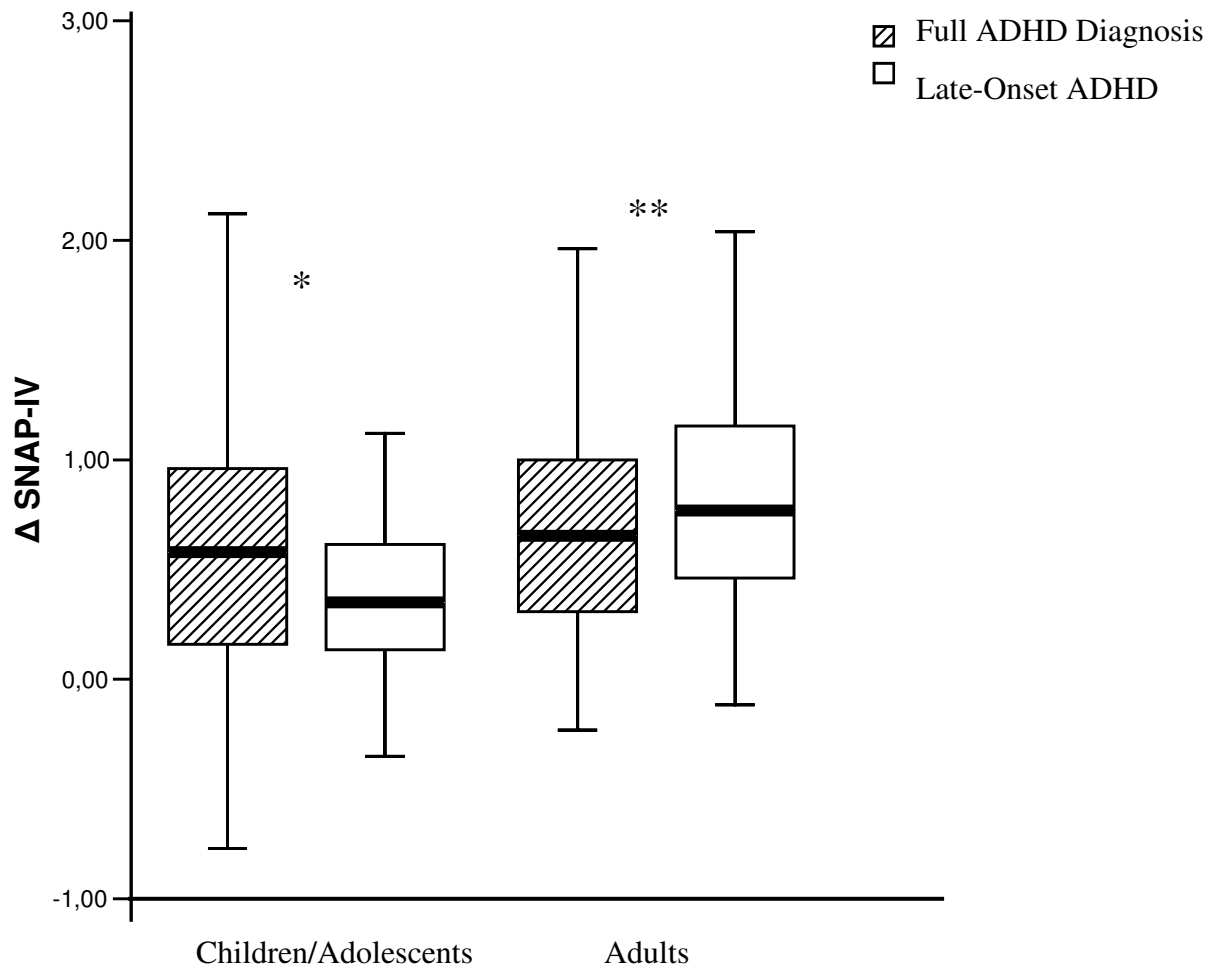
Abbreviation: ADHD = attention-deficit/hyperactive disorder.

Figure 1. Flow Chart Showing Criteria Used for Inclusion in the Samples of Children/Adolescents and Adults in This Naturalistic Study



Abbreviations: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder, SNAP-IV = Swanson, Nolan, and Pelham Scale-version IV.

Figure 2. Difference in the SNAP-IV Total Score (baseline through 1 month of treatment) Between ADHD Groups (full ADHD versus late-onset ADHD) in Samples of Children/Adolescents and Adults^a



*Black bars within the squares indicate mean scores.

* p = .354.

** p = .018 in analysis of covariance adjusted for confounders.

Abbreviations: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder, SNAP-IV = Swanson, Nolan, and Pelham Scale-version IV.

9. Conclusões:

O processo de discussão para a realização do DSM-V faz com que este estudo tenha uma grande importância clínica, visto que promove a discussão do critério diagnóstico do TDAH de idade de início dos sintomas, já bastante contestado em diversos artigos, principalmente por não ter sido baseado empiricamente.

A necessidade de uma pesquisa que pudesse avaliar a resposta ao metilfenidato, um fármaco largamente utilizado no TDAH, e com a possibilidade de utilizar um grande número de pacientes ambulatoriais, fez com que este estudo fosse idealizado. Nossos achados, assim, corroboram os estudos anteriores e reforçam a hipótese de que a manutenção deste critério do TDAH deve ser reavaliado nas próximas edições das classificações diagnósticas (DSM e CID), além de considerar o tratamento com metilfenidato naqueles sujeitos com início tardio de TDAH.

Este é o primeiro estudo que comparou dois grupos de pacientes com TDAH pleno e com TDAH de início tardio em duas amostras clínicas de crianças/adolescentes e de adultos. Encontramos uma resposta ao tratamento com metilfenidato com grandes tamanhos de efeito ao final de 1 mês de tratamento em ambos pacientes com TDAH pleno e para aqueles com TDAH de início tardio em ambas as 2 amostras. E na análise final, mesmo após ajuste para potenciais confundidores, nenhuma diferença significativa na resposta ao metilfenidato foi detectada entre TDAH pleno e TDAH de início tardio na amostra de crianças e adolescente, sendo que na de adultos nós encontramos uma resposta ainda maior para metilfenidato no TDAH de início tardio

comparado ao TDAH pleno na amostra de adultos. Os confundidores utilizados nesta amostra foram escores do SNAP-IV na linha de base, e subtipo de TDAH. Além disso, esta diferença não pode ser explicada pelas doses de metilfenidato visto que os adultos com TDAH de início tardio receberam doses mg/kg/dia similares às providenciadas aos adultos com TDAH pleno.

É importante notar que este estudo leva em consideração um dos critérios propostos por Jensen et al. (42) para avaliar a validade de construtos diagnósticos em transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes, a resposta à intervenção. Não deixamos, entretanto, de mostrar os demais critérios que já foram avaliados em estudos prévios, sugerindo que pacientes com TDAH de início tardio dos sintomas devem apresentar sintomatologia, perfis comórbidos e níveis de prejuízo similares àqueles com início precoce dos sintomas. Estes estudos, quando reunidos ao nosso estudo, tornam possível a revisão do critério de idade de início de sintomas no TDAH.

Apoiamo-nos também no modelo neurobiológico para TDAH, já discutido previamente, que discute a suscetibilidade genética de cada indivíduo e a expressão dos diversos genes implicados no TDAH, em relação à demanda imposta pelas adversidades ambientais. Propomos assim, que a interação gene-ambiente deve ser levada em consideração para a determinação do diagnóstico final de TDAH, e que mais estudos possam seguir na análise dos 8 critérios de Jensen (42).

ANEXO 1 - Escala Swanson, Nolan, e Pelham-versão IV (SNAP-IV)

MTA SNAP – IV Escala de pontuação para pais e professores

Nome:	Sexo:	Idade:	Escolaridade:	Etnia:
Avaliado por:	Tipo de classe:	Tamanho da Classe:		

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

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

R369a Reinhardt, Marcelo Calcagno

Avaliação da resposta ao tratamento com metilfenidato em pacientes com transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade com e sem critério de idade de início de sintomas antes dos 7 anos / Marcelo Calcagno Reinhardt ; orient. Luis Augusto Paim Rohde. – 2007.
119 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Transtorno da falta de atenção com hiperatividade 2. Terapia 3. Criança 4. Pré-escolar 5. Metilfenidato 6. Idade de início I. Rohde, Luis Augusto Paim II. Título.

NLM: WS 350.8.A8

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA