

Marcelo Victor

**FATORES ASSOCIADOS AO INÍCIO E À PERMANÊNCIA EM TRATAMENTO
COM METILFENIDATO NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

**Porto Alegre
2008**

Marcelo Moraes Victor

**FATORES ASSOCIADOS AO INÍCIO E À PERMANÊNCIA EM TRATAMENTO
COM METILFENIDATO NO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós - Graduação em Ciências
Médicas - Psiquiatria da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, para obtenção do
título de Mestre em Psiquiatria.**

Orientador:

**Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-
Abreu**

Co-orientador:

Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

**Porto Alegre
2008**

AGRADECIMENTOS

Ao Abreu, meu orientador, pela aceitação e confiança.

Ao Bau, meu co-orientador, pelo esforço, dedicação e persistência.

Ao Eugênio e Salgado, pela idealização do projeto, pelo convite inicial e pela amizade.

À equipe: Nyvia Souza, Katiane Kalil, Flávio Vicente, Christiane Garcia, Rafael Karam, Eduardo Vitola, Felipe Picon e Gregory Zeni, pelas tardes de trabalho, convívio agradável e bom humor, prova de que fazer ciência não precisa ser algo aborrecido.

À Luciana Nerung e Aline Fischer, que nos acompanharam.

Aos pacientes, início e fim do nosso esforço.

Aos meus pais, Jairo (*in memoriam*) e Lenir, a quem esta conquista é dedicada.

À Cláudia, pela paciência com as longas horas de afastamento.

Não vemos as coisas como elas são, mas como nós somos
Anais Nin

O maior inimigo da verdade não é a mentira, mas a certeza
Nietzsche

Agora, como sempre, com outros é que se obtém perícia:
Pois não é fácil alcançar a porta das palavras nunca ditas
Baquílides

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	7
SUMMARY.....	8
1.INTRODUÇÃO.....	9
1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
1.1.1 Caracterização do TDAH em adultos.....	9
1.1.2 Tratamento farmacológico do TDAH	11
1.1.3 Fatores associados ao início e permanência no tratamento	13
1.2 JUSTIFICATIVA	15
1.3 OBJETIVOS.....	16
1.3.1 Objetivo geral.....	16
1.3.2 Objetivos específicos.....	16
1.4 Delineamento.....	17
1.5 Considerações éticas.....	17
2. ARTIGO.....	18
3. CONCLUSÕES.....	41
3.1 COMORBIDADES E USO DO METILFENIDATO.....	41
3.1.1 Comorbidades e abandono pré-tratamento.....	42
3.1.2 Comorbidades e abandono após o início do tratamento.....	43
3.2 GRAVIDADE DO TDAH E USO DO METILFENIDATO.....	44
3.3 ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E USO DO METILFENIDATO.....	45
3.4 HETEROGENEIDADE NO ABANDONO PRÉ-TRATAMENTO COM METILFENIDATO.....	46
3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
4. REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICES.....	64
ANEXOS.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ADHD - Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
ADRA2A - Gene do Receptor Adrenérgico Alfa-2A
ANOVA - Analysis of Variance
APA - American Psychiatric Association
CID-10 - Classificação Internacional de Doenças, Décima Edição
Datusus - Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DAT1 - Gene do Transportador da Dopamina
DBH - Gene da Dopamina β Hidroxilase
DRD4 - Gene do Receptor Dopaminérgico D4
DSM-IV-TR - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
GAD - Generalized Anxiety Disorder
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IQ - Intelligence Quotient
IRB - Institutional Review Board
IR-MPH - Immediate Release Methylphenidate
K-SADS-E - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Epidemiologic Version 5
M.I.N.I. - Mini International Neuropsychiatric Interview
MPH - Methylphenidate
MTA - Multimodal Treatment Study
OCD - Obsessive-Compulsive Disorder
ODD - Oppositional Defiant Disorder
OHRP - Office for Human Research Protection
OMS - Organização Mundial da Saúde
PBA - Paulo Belmonte-de-Abreu
PSTD - Post-Traumatic Stress Disorder
RS - Rio Grande do Sul
SCID-IV - Structured Clinical Interview for DSM-IV
SERS - Barkley Side Effect Rating Scale
SNAP-IV - Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale - version IV
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences
TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USA - United States of America

RESUMO

Existem muitos tratamentos para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. O metilfenidato é a medicação mais estudada neste transtorno. Embora eficaz, pouco se sabe sobre os fatores associados ao início e ao abandono do metilfenidato em adultos com TDAH.

Diversas variáveis sócio-demográficas e clínicas associadas ao início e à permanência em uso de metilfenidato foram avaliadas neste estudo prospectivo de adultos atendidos em um ambulatório especializado em TDAH. Foram diagnosticados 320 pacientes de acordo com os critérios do DSM-IV. O diagnóstico de TDAH foi realizado com a versão para o português do K-SADS, adaptada para adultos. A presença de comorbidades psiquiátricas do eixo I foi avaliada através do SCID-IV. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado, seguido de análise dos resíduos. As associações significativas ($p \leq 0,05$) foram incluídas conjuntamente em uma regressão logística. Variáveis contínuas foram analisadas através de ANOVA.

O abandono pré-tratamento com metilfenidato esteve associado aos diagnósticos de transtorno bipolar e de pânico em remissão e aos diagnósticos atuais de depressão maior, abuso de álcool e transtorno opositor desafiante. A fobia social (atual e em remissão) foi associada ao abandono do tratamento após o início do metilfenidato. Fatores sócio-demográficos e gravidade do TDAH não foram associados aos desfechos estudados.

Os achados deste estudo sugerem que as comorbidades desempenham um papel importante no desfecho do tratamento do TDAH em adultos.

PALAVRAS-CHAVE: TDAH, Adultos, Metilfenidato

SUMMARY

There are many treatments available to adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). The most studied medication in this disorder is methylphenidate. Although effective, little is known about factors associated to pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with ADHD.

The present study evaluates several sociodemographic and clinical variables possibly associated to pretreatment attrition (non-attendance and refusal) and dropout from methylphenidate in a sample of adult ADHD patients in a prospective naturalistic design. Three hundred and twenty subjects were evaluated according DSM-IV criteria. ADHD diagnosis was performed with the Portuguese version of K-SADS adapted to adults and the presence of Axis 1 psychiatric comorbidities was evaluated with SCID-IV. Comparisons between categorical variables were performed with the chi-square test followed by residual analysis. All significant associations ($p \leq 0.05$) were included in a logistic regression analysis. Continuous variables were analyzed by ANOVA.

Non-attendance was more common among patients with lifetime diagnoses of bipolar and panic disorders, and current diagnoses of major depressive episode, alcohol abuse and oppositional defiant disorder. Dropout was associated with current and lifetime social phobia. Sociodemographic factors and ADHD severity were not associated to treatment outcomes.

The present findings suggest that psychiatric comorbid disorders have a major role in methylphenidate outcomes in adults with ADHD.

KEYWORDS: ADHD, Adults, Methylphenidate.

1. INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

Para a revisão da literatura foram consultadas as bases de dados do PUBMED com as seguintes palavras chaves: ADHD, methylphenidate, adult, pretreatment attrition, dropout, adherence, response, premature termination,.

1.1.1 Caracterização do TDAH em adultos

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é uma entidade clínica amplamente reconhecida, caracterizada por sintomas freqüentes de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade, causando prejuízos significativos na vida dos indivíduos (APA, 1994). É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância, com prevalência mundial estimada em 5,3% na população de menores de 18 anos (Polanczyk et al., 2007).

Uma proporção considerável dos pacientes mantém o diagnóstico na vida adulta. A persistência do TDAH em adultos oscila entre 15% e 38%, quando definida através da permanência completa dos critérios do DSM-IV (APA, 1994). Já a remissão parcial do transtorno após os 18 anos ocorre entre 65% a 90% dos casos (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006) ocasionando diversos sintomas e prejuízos significativos. A prevalência do TDAH em adultos na população geral foi estimada em 4,4% nos Estados Unidos (Kessler et al., 2006), 3,4% em um estudo internacional (Fayyad et al., 2007) e 16,8% em um ambulatório psiquiátrico de adultos (Montes et al., 2007).

A persistência do TDAH na vida adulta está associada a uma freqüência bastante elevada de diversos diagnósticos psiquiátricos, tais como transtorno opositor desafiante, transtorno de personalidade anti-social, depressão maior,

transtorno bipolar, transtornos de ansiedade e transtornos de uso de substâncias psicoativas (Biederman, 2004; Biederman et al., 2006). Além disto, estes pacientes apresentam um risco aumentado para dificuldades adaptativas no funcionamento em diversas áreas da vida adulta, tais como manejo das finanças, desempenho educacional, vida sexual, escolha e adaptação às atividades profissionais, relacionamentos interpessoais, criminalidade e acidentes de trânsito (Barkley et al., 2004; 2006). O custo econômico para o sistema de saúde decorrente do TDAH em adultos é expressivo, tendo sido estimado em 4,7 bilhões de dólares para mulheres e 8,5 bilhões de dólares para homens nos Estados Unidos (Matza et al., 2005). Por todas estas razões, o TDAH é considerado um problema relevante de saúde pública (Lesesne et al., 1999).

Dois sistemas classificatórios são atualmente os mais utilizados na psiquiatria. A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1993) (Anexo A) e o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 1994) (Anexo B). A descrição e o nome do transtorno não são os mesmos nos dois manuais diagnósticos. O DSM-IV apresenta três subtipos de TDAH: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado. A CID-10, onde recebe o nome genérico de Transtorno Hiperkinético, apresenta critérios mais restritivos, exigindo a presença simultânea de sintomas de desatenção e hiperatividade para o estabelecimento do diagnóstico de Perturbação da Atividade e Atenção (F90.0) inserido no grupo dos Transtornos Hiperkinéticos (F90). O DSM-IV é a classificação mais utilizada em pesquisas científicas por sua maior operacionalidade. A utilização de diferentes critérios diagnósticos é uma das principais razões para discrepâncias nas estimativas de prevalência do transtorno (Polanczyk et al., 2007).

O TDAH tem etiologia multifatorial, sendo resultado de uma complexa combinação de fatores genéticos, biológicos e ambientais (Spencer et al., 2002). A evidência acumulada em diversas linhas de pesquisa aponta para disfunções nas catecolaminas nas vias frontais sub-corticais como responsáveis pelas alterações no controle da atividade motora e desatenção presentes no TDAH (Seidman et al., 2004). Exposição do feto ao tabaco, ao álcool, baixo peso ao nascer e presença do TDAH em um progenitor são alguns dos vários fatores de risco que estão associados com o TDAH (Mick et al., 2002). Entretanto, a alta herdabilidade do transtorno, ao redor de 0,75 (Faraone et al., 2000), ressalta a importância dos fatores genéticos na sua gênese. Diversos genes que codificam proteínas em diversos sistemas de neurotransmissão têm sido propostos como candidatos no TDAH; entre eles, genes dos sistemas dopaminérgicos (DAT1, DRD4) e noradrenérgicos (DBH, ADRA2A) (Roman et al., 2002; Faraone e Khan 2006; Brookes et al., 2006).

1.1.2 Tratamento farmacológico do TDAH

A farmacoterapia é o principal tratamento disponível para o TDAH. Diversas classes de medicações são utilizadas em adultos (Spencer et al., 2004). Entre elas encontramos os antidepressivos, como a desipramina (Wilens et al., 1996) e a bupropiona (Wilens et al., 2001), e a atomoxetina, um inibidor seletivo de recaptção da noradrenalina (Michelson et al., 2003). Os estimulantes, incluindo o metilfenidato e os sais de anfetamina, são utilizados para o transtorno há mais de 70 anos (Bradley, 1937; Spencer et al., 2001). O metilfenidato é o estimulante mais estudado em crianças, adolescentes e adultos (Conners, 2002). Sua eficácia em crianças e adolescentes está bem estabelecida por extensa literatura em meta-análises de ensaios clínicos randomizados de curta duração e acompanhamentos por vários

anos (MTA Cooperative Group, 1999; Schachter et al., 2001; Brown et al., 2005). O metilfenidato e outros estimulantes são recomendados como agentes de primeira linha em muitas diretrizes e algoritmos no tratamento do TDAH (Greenhill et al., 2002a,b; Taylor et al., 2004; Pliszka et al., 2006).

O metilfenidato, em suas formas de liberação imediata ou de longa ação, também é o medicamento mais bem estudado em ensaios clínicos randomizados em adultos com TDAH, com 3 décadas de pesquisas (Wood et al., 1976, Mattes et al., 1984; Wender et al., 1985; Gualtieri et al., 1985; Spencer et al., 1995, 2005; Kuperman et al., 2001; Schubiner et al., 2002; Bouffard et al., 2003; Kooij et al., 2004; Carpentier et al., 2005; Biederman et al., 2006b; Levin et al., 2006, 2007; Jain et al., 2007; Reimherr et al., 2007).

Cerca de 70% das crianças e adolescentes toleram e respondem adequadamente ao metilfenidato (Greenhill et al., 2001; Biederman et al., 2004). Em adultos, estudos iniciais reportaram resposta inferior da medicação em relação ao TDAH infantil (Mattes et al., 1984, Wender et al., 1985). No entanto, uma meta-análise destes estudos (Faraone et al., 2004) encontrou como razão para esta diferença o uso de baixas dosagens. Quando doses equivalentes às da literatura infantil foram utilizadas, a resposta terapêutica foi tão robusta quanto a encontrada em crianças e adolescentes (Spencer et al., 1995, 2005), com um tamanho de efeito calculado em 0,9 (Faraone et al., 2004). Apesar da disponibilidade de terapêuticas eficazes para o TDAH em adultos, estudo americano demonstrou que apenas 10,9% dos pacientes com o transtorno receberam tratamento no ano anterior (Kessler et al., 2006).

Mesmo com a eficácia do metilfenidato estabelecida no tratamento do TDAH, existe uma ampla variabilidade da resposta clínica entre os indivíduos (Volkow e Swanson, 2003), com alguns pacientes apresentando melhora parcial, ausência de

resposta ou toxicidade. A compreensão das fontes de tal variabilidade apresenta grande potencial para a individualização das dosagens ou utilização de outras alternativas medicamentosas. Aparentemente, nenhum estudo publicado até hoje foi capaz de encontrar preditores que pudessem classificar as respostas ao metilfenidato satisfatoriamente. Por isso, tais possíveis preditores permanecem relativamente pouco aplicáveis no sentido de selecionar pacientes para o uso ou não do medicamento (Zeiner et al., 1999). De qualquer maneira, Owens et al. (2003) sugerem ser de grande utilidade encontrar fatores de natureza clínica, sócio-demográfica ou biológica que possam melhorar as chances de encontrar, em cada caso, a melhor alternativa terapêutica.

1.1.3 Fatores associados ao início e permanência no tratamento

O seguimento inadequado dos tratamentos propostos é muito comum na psiquiatria (Centorrino et al., 2001). Diversos pacientes com depressão maior (Olfson et al., 2006; Arnow et al., 2007), transtornos de uso de substâncias (Vendetti et al., 2002; McKellar et al., 2006) e transtornos de ansiedade (Issakidis e Andrews, 2004) não iniciam ou terminam prematuramente seus tratamentos.

Existem vários termos problemáticos em uso para a descrição da interrupção precoce ou seguimento inadequado de um tratamento (Steiner e Earnest, 2005). Não adesão, não cumprimento, término prematuro, erosão pré-tratamento e abandono do tratamento são alguns dos termos utilizados na literatura, freqüentemente de maneira confusa. O abandono do tratamento antes do início de uma medicação, mas após o estabelecimento de um diagnóstico, mesmo que provisório, é geralmente chamado de abandono pré-tratamento, *pretreatment attrition* (Issakidis e Andrews, 2004) ou *pretreatment dropout* (Vendetti et al., 2002). Geralmente não são discriminadas as razões para a falha no tratamento, se recusa

ativa ou ausência às consultas agendadas (Issakidis e Andrews, 2004). O abandono após o início do tratamento em estudo é comumente descrito simplesmente como *dropout* (Arnou et al., 2007); já o seguimento inadequado do esquema posológico indicado sem a interrupção total do tratamento é descrito, na maioria das vezes, como não adesão (*adherence* ou *compliance*) (Faraone et al., 2007).

Ensaio clínico randomizado usualmente têm critérios rígidos de inclusão/exclusão para o estabelecimento da eficácia de determinado medicamento em determinado transtorno. As necessidades do método científico impõem uma seleção prévia de pacientes visando controlar ao máximo os grupos para que a única diferença entre eles seja o medicamento em teste. O delineamento dos ensaios clínicos randomizados com o metilfenidato no TDAH em adultos segue este mesmo procedimento. De fato, cerca de 40-70% dos pacientes habitualmente vistos em ambulatórios psiquiátricos são excluídos nos processos seletivos dos ensaios clínicos randomizados em adultos com TDAH e 30-50% não respondem ou não toleram o metilfenidato (Spencer et al., 1995, 2005; Bouffard et al., 2003; Kooij et al., 2004). Pacientes com comorbidades ativas são usualmente excluídos (Spencer et al., 2005; Biederman et al., 2006b).

O metilfenidato é freqüentemente interrompido após ser iniciado. A freqüência de abandono após o início do tratamento com estimulantes é elevada em crianças com TDAH (Charach et al., 2004). Muitos pais têm dificuldades em seguir as recomendações médicas (Krain et al., 2005). Em adultos, a duração média de uso foi estimada em apenas 39 dias para o metilfenidato de liberação imediata e 68 dias para o metilfenidato de ação prolongada (Olfson et al., 2007). A freqüência de abandono após o início do metilfenidato oscilou entre 19 e 25% em ensaios clínicos randomizados (Bouffard et al., 2003; Biederman et al., 2006b; Spencer et al., 2005).

Desta forma, os pacientes nos quais o metilfenidato teve sua eficácia estabelecida não compõem necessariamente uma amostra representativa da totalidade dos adultos com TDAH. Os clínicos são confrontados com realidades bem menos favoráveis. A presença de dificuldades como comorbidades, gravidade do transtorno e baixo nível sócio-cultural podem levar a interrupções precoces do tratamento, antes ou logo após o início de medicamentos eficazes. Dados de estudos naturalísticos poderiam complementar o conhecimento a respeito dos fatores capazes de influenciar o desfecho dos tratamentos na prática clínica (Weiss et al., 2006).

Embora este seja um tema de muita importância clínica, pouco se sabe sobre as razões de abandono pré-tratamento (*pretreatment attrition*) ou logo após o início (*dropout*) do tratamento com metilfenidato em pacientes adultos referidos a um ambulatório especializado em TDAH.

1.2 JUSTIFICATIVA

Na medicina existem diversos tratamentos farmacológicos eficazes e bem estabelecidos, mas sempre foi um desafio clínico tentar pré-estabelecer quais pacientes responderão ou não a um determinado fármaco. O metilfenidato é o principal tratamento farmacológico do TDAH há muitas décadas. Sua eficácia está bem estabelecida em uma extensa literatura, sendo recomendado como primeira escolha em muitos algoritmos e diretrizes atuais.

Entretanto, muitos pacientes sequer iniciam o tratamento, apresentam resposta parcial, não respondem ou abandonam a medicação prematuramente. Permanece um desafio estudar quais características estariam associadas a uma melhor resposta com o uso do metilfenidato em adultos com TDAH. Uma das formas de abordar este problema é a realização de estudos que, ao invés de

deliberadamente minimizar a heterogeneidade, avaliem estas características em uma amostra variada de pacientes. Para tanto, são necessárias determinadas características como tamanho amostral adequado, extensa caracterização clínica, descrição detalhada das diversas variáveis sócio-demográficas e avaliação das comorbidades presentes nos casos, além da aplicação rigorosa de protocolos de tratamento.

O presente trabalho procura acrescentar achados ao conhecimento atual quanto ao início e à permanência em tratamento com metilfenidato em uma grande amostra de adultos com TDAH. Os resultados aqui obtidos poderão contribuir para uma maior compreensão das características associadas à resposta ao metilfenidato, auxiliando no cuidado clínico dos pacientes, além de servir de base para futuros estudos farmacogenéticos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

- Avaliar fatores associados ao início e ao abandono de um tratamento de curta duração com metilfenidato de liberação imediata.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Verificar aspectos sócio-demográficos e clínicos (gravidade do transtorno e comorbidades) associados ao início do tratamento com metilfenidato em uma amostra de adultos com TDAH (Apêndice A, Anexo C) ;

- Verificar aspectos sócio-demográficos e clínicos (gravidade do transtorno e comorbidades) associados ao abandono após o início do tratamento com metilfenidato em uma amostra de adultos com TDAH.

1.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo naturalístico com uma amostragem de conveniência.

1.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº01321). Os pacientes ingressaram no estudo mediante aceitação prévia, participaram de maneira voluntária e assinando um termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do hospital (Anexo D).

Exploring reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder

Marcelo M. Victor¹ MD, Eugenio H. Grevet¹ MD, PhD, Carlos A. I. Salgado¹ MD, Katiane L. S. Kalil¹ MSc, Nyvia O. Sousa¹ MD, Rafael G. Karam¹ MD, Luis A. P. Rohde² MD, DSc; Paulo Belmonte-de-Abreu^{1,2} MD, PhD, Claiton H. D. Bau^{1,3} MD, PhD.

(1) Adult ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

(2) Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

(3) Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Acknowledgments

This work was supported by research grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Aline G. Fischer, Christiane R. Garcia, Luciana Nerung, Flávio Vicente, Eduardo Vitola, Felipe Picon and Gregory Zeni helped in data collection of ADHD patients.

Potential Conflicts of Interest

The ADHD outpatient program received research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis. Prof Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same companies and is on the advisory board for Eli Lilly & Company.

Corresponding author:

Claiton H.D. Bau

Departamento de Genética, UFRGS.

Av. Bento Gonçalves, 9500. CEP 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: (5551) 3308-6718 Fax: (5551) 3308-7311

claiton.bau@ufrgs.br

Abstract

Objective: Pretreatment attrition (treatment refusal or non-attendance after an initial evaluation) and dropout (withdrawal before completing the course) from methylphenidate are frequent in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). We aimed to explore the role of subjects' characteristics and comorbidities in pretreatment attrition and dropout rates in adults with ADHD.

Method: A prospective, quasi-experimental study evaluated the use of immediate-release methylphenidate (IR-MPH) from January 2002 to December 2006.

Sociodemographic and clinical variables were assessed in a sample of 320 subjects from an adult ADHD clinic. The diagnostic procedures for ADHD and comorbid psychiatric disorders followed the DSM-IV criteria. IR-MPH was administered in increasing dosages until no further clinical improvement was detected or until side effects limited the use of the drug.

Results: Pretreatment attrition rate was 22.5%, while 27.8% of patients dropped out. The two subgroups of pretreatment attrition (non-attendance and refusal) displayed different comorbidity profiles. Non-attendance was associated with lifetime diagnoses of bipolar ($p = 0.036$) and panic disorders ($p = 0.011$), and current diagnoses of major depressive episode ($p = 0.009$), alcohol abuse ($p = 0.029$) and oppositional defiant disorder ($p = 0.015$). Refusal was associated to lower comorbidity rates. Dropout was associated with current ($p = 0.001$) and lifetime ($p = 0.006$) social phobia. Neither sociodemographic nor clinical variables were associated with both pretreatment attrition and dropout.

Conclusion: Comorbid psychiatric disorders were associated with increased non-attendance and dropout rates. If confirmed, these results indicate that some psychiatric disorders put adults with ADHD at higher risk for unsuccessful treatment with IR-MPH.

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most frequent psychiatric disorders during childhood and adolescence, affecting approximately 5.3% of subjects worldwide.¹ The prevalence of ADHD in adults is around 3.4 - 4.4%.^{2,3} The persistence of ADHD into adulthood is associated with significant impairment in many areas of adult life⁴ and increased lifetime prevalences of several psychiatric conditions.⁵ The most prevalent comorbidities in adults with ADHD are anxiety, mood, personality, oppositional defiant and substance use disorders.^{2,6}

ADHD is one of the most treatable disorders in psychiatry.⁷ Methylphenidate hydrochloride (MPH) has been the main pharmacological treatment in ADHD for many decades.⁸ Methylphenidate efficacy in children and adolescents is supported by an extensive literature documenting its short and long-term effects.^{9,10,11} Randomized clinical trials in adults with ADHD have also supported the effect of immediate-release (IR-MPH)^{12,13,14,15} and extended-release MPH (ER-MPH).^{16,17,18} Despite some initial reports of reduced efficacy¹⁹, a meta-analysis of randomized controlled trials of IR-MPH in adults found a mean effect size of 0.9.²⁰ MPH is currently recommended to adults with ADHD²¹. However, the majority of these patients are not receiving specialized treatment.² The median duration of treatment of adults with ADHD was 68 days with ER-MPH (95% CI: 65-71 days) and 39 days with IR-MPH (95% CI, 33-52 days).²² This early discontinuation of treatment may be a significant clinical problem because ADHD is a chronic disorder associated with cumulative functional impairment.²

Pretreatment attrition and dropout are frequent in many psychiatric disorders.^{23,24} Indeed, numerous patients with major depression^{25,26}, substance use^{27,28} and anxiety disorders²⁹ fail to start or abandon suggested treatments. Pretreatment attrition rates due to refusal or unstable comorbidities has occurred in

7.4% to 40.5% of adults with ADHD who were screened for eligibility in MPH randomized controlled trials.^{13-18,30-32} Dropout rates in MPH efficacy studies were around 0.0% to 26.6%.^{12-18,31-35} However, the reasons for pretreatment attrition and dropout were usually beyond the scope of MPH treatment studies and therefore have not been systematically evaluated. Actually, most of such investigations exclude patients with significant comorbidities requiring stabilization before the introduction of MPH, as currently recommended.^{21,36-38}

Data from naturalistic studies with patients excluded from efficacy studies could complement the knowledge about factors influencing ADHD treatment outcomes.⁷ The recognition of predictors of MPH treatment failure is crucial to improve effectiveness. The aim of the present investigation is to explore factors associated with pretreatment attrition and dropout rates from IR-MPH in a naturalistic treatment study of adults with ADHD. We hypothesized that adverse sociodemographic factors, comorbidities and severity of disorder might predict worse treatment outcomes.

Method

Subjects

Subjects enrolled in this study were referred to the ADHD Adult Outpatient Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), which is the teaching hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. This investigation is part of a series of clinical and genetic association studies in adult patients with ADHD. Inclusion criteria were: a) Native-Brazilian of European descent; b) age 18 years or older; c) fulfillment of DSM-IV ADHD diagnostic criteria³⁹ both currently and during childhood; d) eligibility to IR-MPH treatment after treatment of comorbidities. Exclusion criteria were the presence of: a) clinical contra-indication to IR-MPH; b)

any significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma, multiple sclerosis); c) current or past history of psychosis; d) IQ<70; e) current adequate use of MPH. The project was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the hospital (IRB # 00000921; OHRP, USA). All patients signed an informed consent.

Diagnostic Procedures

The diagnostic procedures followed DSM-IV for ADHD and oppositional defiant disorder and used a 3-step procedure: a) clinical interview; b) the Portuguese version of the K-SADS-E;⁴⁰ c) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee between the psychiatrists and the head of the staff (PBA), as already described.^{41,42} Questions about symptomatology originally designed for children were adapted for adults.⁴¹ Subjects needed to fulfill all DSM-IV criteria for ADHD with the exception of age-of-onset of impairment. We used a flexible age-of-onset (12 years of age or earlier) considering studies not supporting the validity of the DSM-IV age-of-onset criterion.^{43,44,45,46} The interviewers in this research were psychiatrists extensively trained in the application of this research protocol. The Kappa coefficients for the K-SADS-E ADHD diagnosis and subtypes during childhood and adulthood were all above 0.9.⁴¹ The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) was carried out to evaluate current and lifetime comorbid psychiatric disorders.⁴⁷ The diagnoses of conduct and anti-social personality disorder were performed by using the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).⁴⁸ The vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R)⁴⁹ were used to evaluate the cognitive performance. A trained psychologist (KK) performed the

neuropsychological evaluation. The clinical evaluation process included at least 4 weekly sessions.

Measures

A comprehensive protocol for the investigation of sociodemographic and medical history was applied for all subjects enrolled in this study. This protocol was extensively described elsewhere.^{6,41,50} The severity of current ADHD and oppositional defiant disorder symptoms was assessed by a Portuguese version of the Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-version IV (SNAP-IV).⁵¹ Side effects were assessed with the Barkley Side Effect Rating Scale.⁵²

Clinical Procedures

All current clinically significant comorbid disorders (excluding tobacco dependence, anti-social personality disorder and oppositional defiant disorder - ODD) were initially treated. After the clinical stabilization of comorbidities, i.e., current comorbidities were no longer clinically relevant, a second SNAP-IV and a clinical evaluation were performed to verify the persistence of ADHD symptoms, and then IR-MPH was initiated. Pretreatment attrition was divided in two categories: a) *non-attendance* (treatment interruption during the stabilization of comorbidities) and b) *refusal* (decline of IR-MPH treatment if stable or stabilized). Treatment *dropout* was defined as failure to complete ongoing IR-MPH trial.

Pharmacological Intervention

Patients were treated with weekly increases in IR-MPH dose until symptom control or occurrence of limiting adverse effects. IR-MPH was administered twice or three times a day according to the patient's daily activities. Patients were usually reassessed one or two times in a period of 30 days after initiation and titration of IR-

MPH. The final measurements were taken after the 30th day of treatment.

Concomitant use of other medications was allowed, as recommended.^{21,36-38}

Statistical Analysis

Comparisons between patients who completed or not the IR-MPH trial for any reason were performed using the chi-square test followed by residual analysis, or ANOVA followed by a post-hoc multiple comparisons test depending on the nature of the dependent variable. The inclusion of all 4 possible outcomes as the dependent variables (non-attendance, refusal, dropout and completion) decreased the number of statistical tests and the probability of type I errors. Since several comorbidities were associated with non-attendance in the univariate analyses ($p \leq 0.05$), they were included together in a logistic regression model using dichotomic outcomes (completers vs. non-attendants) in order to exclude possible spurious findings. All statistical tests were two-tailed. The analyses were performed with the SPSS-V.12.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Sample characteristics

Patients were consecutively evaluated between January 2002 and December 2006. The initial sample consisted of 508 subjects assessed for eligibility (Figure 1). Fifty-six subjects were excluded from the study due to failure to fulfill ADHD diagnosis. Forty-five subjects were excluded because of neurological diseases ($n = 10$), low IQ ($n = 5$) and other ethnicity ($n = 30$). Forty-seven subjects failed to complete evaluation. Three hundred and sixty subjects completed the initial evaluation. Forty patients were not included in the analyses due to current adequate use of MPH ($n = 15$), clinical contra-indication ($n = 2$), lost to follow-up ($n = 19$), and

evidence of improvement of ADHD symptoms after stabilization of comorbidities with bupropion, lithium or fluoxetine ($n = 4$). The final sample consisted of 320 subjects eligible to IR-MPH treatment initiation. The mean age of the sample was 34.3 years (± 10.9). One hundred and seventy subjects (53.1%) were males and 150 (46.9%) females; the male:female ratio was 1.13:1. One hundred twenty-eight subjects (40.0%) presented the inattentive, 22 (6.9%) the hyperactive and 170 (53.1%) the combined subtypes. Pretreatment attrition occurred in 72 subjects (22.5%), 40 patients were non-attendants and 32 refused IR-MPH, while 69 (27.8%) of those that started IR-MPH dropped out. Patients that refused treatment referred less exposure to previous MPH treatment ($p = 0.05$) (Table 1). More than half (55.9%) of the 320 eligible patients completed at least 30 days of IR-MPH treatment.

Predictors of pretreatment attrition and dropout

In the univariate analyses, non-attendance was associated with lifetime diagnoses of bipolar disorder ($p = 0.008$), panic disorder ($p = 0.03$) and alcohol abuse ($p = 0.02$) and current diagnoses of major depressive episode ($p = 0.002$), obsessive-compulsive disorder ($p = 0.05$), alcohol abuse ($p = 0.008$) and oppositional defiant disorder ($p < 0.001$) (Table 2). Including all these comorbidities together in a logistic regression, the effects of lifetime diagnosis of alcohol abuse and current diagnosis of obsessive-compulsive disorder were no longer significant. Non-attendance persisted associated with lifetime diagnosis of bipolar ($p = 0.036$) and panic disorder ($p = 0.011$), and current diagnosis of major depressive episode ($p = 0.009$), alcohol abuse ($p = 0.029$) and oppositional defiant disorder ($p = 0.015$). Patients that refused IR-MPH therapy did not present an increased rate of any comorbidity.

Treatment dropout was associated with current ($p = 0.001$) and lifetime ($p = 0.006$) diagnoses of social phobia.

The remaining sociodemographic, medical history and severity characteristics were not associated with treatment outcomes (Table 1).

Discussion

This naturalistic study of IR-MPH identified a group of current and lifetime psychiatric comorbidities associated to pretreatment attrition and dropout in a large sample of adults with ADHD. Non-attendance after evaluation was more frequent among patients with lifetime diagnoses of bipolar and panic disorders, and current diagnoses of major depressive episode, alcohol abuse and oppositional defiant disorder. Dropout was associated with current and lifetime social phobia. To our knowledge, this is the first investigation of clinical characteristics involved in IR-MPH pretreatment attrition and dropout in adults with ADHD.

Overall, the completion rates are in line with IR-MPH randomized controlled trials showing rates between 30 and 50% of the initial subjects who underwent screening for participation.^{12,13,15} Furthermore, these treatment completion rates are comparable to other psychiatric disorders, as anxiety,²⁴ major depression,²⁵ and substance use disorders.²⁸

The present study must be distinguished from previous IR-MPH clinical trials since it explored pretreatment attrition apart from dropout, and included patients with unstable comorbid psychiatric conditions.^{12,13,15} Remarkably, the results are consistent with findings from other psychiatric disorders, strengthening the evidence that the presence of comorbidities is associated with higher pretreatment attrition. Some previous studies showed increased pretreatment attrition in patients with major

depression and anxiety,²⁴ alcohol abuse and other substance use disorders,⁵³ and lifetime panic disorder and major depression.⁵⁴

This is the first investigation to detect a direct association between social phobia (current or lifetime) and IR-MPH dropout. The larger sample size, as compared with previous ADHD studies, could be the determining factor for this finding. In addition, previous studies did not analyze separately each anxiety disorder. The fact that the same association was observed for both current and lifetime cases reinforce the strength of the finding. Consistently with these results, other studies have previously evidenced the adverse effect of comorbid social phobia on treatment outcomes of major depressive disorder⁵⁵ and bipolar disorder.⁵⁶ The lack of effect of additional stabilized comorbidities on dropout rates is also consistent with previous studies with adults with ADHD and comorbid major depressive disorder,^{12,13,15} anxiety disorder,^{12-16,19,30,57} bipolar disorder,^{15,16} opposition defiant,¹³ and antisocial personality disorder.^{12,13,15,16}

Severity of ADHD was not associated with any outcome in this study. Literature findings regarding ADHD severity and treatment outcome are contradictory, since increased severity has been previously associated to lower⁵⁸ and higher⁵⁹ adherence to MPH. These discrepancies could be explained by methodological differences of assessment across studies.

Another important finding in this study was the striking difference between non-attendants and subjects that refuse IR-MPH among pretreatment attrition cases. Issakidis and Andrews²⁴ combined both types of pretreatment attrition patients under the assumption that non-attendance could be a “passive sign” of refusal. In the present study, the refusal group displayed lower rates of comorbidity compared with the non-attendant group. It is noteworthy that subjects that refuse IR-MPH failed to display any substance use disorder comorbidity other than nicotine. The findings in

this investigation suggested that individuals that refuse IR-MPH treatment might feel that the pharmacological treatment of ADHD was not necessary or urgent, despite the similar severity scores as non-attendants. Future studies on this topic should consider the distinction between refusal and non-attendance.

Our work faces limitations proper to naturalistic studies based on treatment-seeking patients. We restricted the analysis to IR-MPH treatment since this is the most used first-line treatment in our setting. Therefore, the findings from this sample may not be generalized to other groups of patients with ADHD or to different psychopharmacological treatments. Since this investigation was also designed for genetic association studies, the sample is restricted to patients of European descent. This limitation, together with the relatively homogeneous educational and income characterization of this referred sample jeopardizes firm conclusions about our negative findings regarding sociodemographic variables. It is important to point out that earlier phases of pretreatment attrition were also not evaluated. It is possible that patients that made initial phone calls, but were unable to deal with the waiting list time, or failed to complete the evaluation phase were somehow different from our eligible sample. The analysis of these patients would demand a different study design and initial telephone-screening interviews.

Engagement and retention of subjects with ADHD in treatment is a present challenge for all clinicians. This study provided evidence that patients with comorbid psychiatric disorders like major depression, bipolar disorder, alcohol abuse, panic disorder, social phobia and oppositional defiant disorder may be at higher risk for an unsuccessful treatment with immediate-release methylphenidate. Although these findings need replication before firm conclusions can be drawn, they do suggest the importance of identifying subgroups of patients with ADHD in need of additional clinical attention. Naturalistic studies focusing on patient-treatment matching can be

considered complementary to randomized controlled trials in the search for better treatment strategies for adults with ADHD.

References

1. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942–948
2. Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716-723
3. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:402-409
4. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:192-202
5. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 3:3-7
6. Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:311-319
7. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:38-45
8. Conners CK. Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002;6 Suppl 1:S17-30
9. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086

10. Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-1488
11. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115:e749-757
12. Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:434-443
13. 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;57:456-463
14. Bouffard R, Hechtman L, Minde K, et al. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2003;48:546-554
15. Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004;34:973-982
16. Biederman J, Mick E, Surman C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:829-835 [erratum in *Biol Psychiatry* 2007;61:1402]
17. Jain U, Hechtman L, Weiss M, et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:268-277

18. Reimherr FW, Willians ED, Strong RE, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:93-101
19. Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1059-1063
20. 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
21. Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:420-426
22. Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, et al. Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm* 2007;13:570-577
23. Centorrino F, Hernan MA, Drago-Ferrante G, et al. Factors associated with noncompliance with psychiatric outpatient visits. *Psychiatr Serv* 2001;52:378-380
24. Issakidis C, Andrews G. Pretreatment attrition and dropout in an outpatient clinic for anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:426-433
25. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, et al. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-108
26. Arnow BA, Blasey C, Manber R, et al. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *J Affect Disord* 2007;97:197-202
27. Vendetti J, McRee B, Miller M, et al. Correlates of pre-treatment drop-out among persons with marijuana dependence. *Addiction* 2002;97 Suppl 1:125-134

28. McKellar J, Kelly J, Harris A, et al. Pretreatment and during treatment risk factors for dropout among patients with substance use disorders. *Addict Behav* 2006;31:450-460
29. Coles ME, Turk CL, Jindra L, et al. The path from initial inquiry to initiation of treatment for social anxiety disorder in an anxiety disorders specialty clinic. *J Anxiety Disord* 2004;18:371-383
30. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-294
31. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:137-148
32. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007 23;87:20-29
33. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:129-134
34. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-294
35. Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, et al. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 2005;100:1868-1874

36. Riordan HJ, Flashman LA, Saykin AJ, et al. Neuropsychological correlates of methylphenidate treatment in adult ADHD with and without depression. *Arch Clin Neuropsychol* 1999;14:217-233
37. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, et al. STEP-BD Investigators. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005;57:1467-1473
38. Schubiner H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2005;19:643-655
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
40. Mercadante MT, Asbarh F, Rosário-Campos MC, et al. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo, Brazil: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP; 1995
41. Grevet EH, Bau CA Salgado CA, 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
42. Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1131–1133
43. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1948-1956
44. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1204-1210
45. Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, et al. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:212-218

46. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 2006;163:1720-1729
47. 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
48. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33
49. Wechsler, D. WAIS-R. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1981
50. Fischer AG, Bau CH, Grevet EH, et al. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res* 2007;41:991-996
51. Swanson J.M, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179
52. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York, NY: Guilford Press; 1990
53. Li X, Sun H, Purl A, et al. Factors associated with pretreatment and treatment dropouts among clients admitted to medical withdrawal management. *J Addict Dis* 2007;26:77-85
54. Brown C, Schulberg HC, Shear MK. Phenomenology and severity of major depression and comorbid lifetime anxiety disorders in primary medical care practice. *Anxiety* 1996;2:210-218

55. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-1070
56. Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 1:5-7
57. Wender PH, Reimherr FW, Wood D, et al. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985;142:547-552
58. Safren SA, Duran P, Yovel I, et al. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord* 2007;10:257-260
59. Faraone SV, Biederman J, Zimmerman B. An analysis of patient adherence to treatment during a 1-year, open-label study of OROS methylphenidate in children with ADHD. *J Atten Disord* 2007;11:157-66

Figure legend

Figure 1. Flow diagram of patients through the study

Table 1. Demographics and clinical characteristics of the sample according to methylphenidate treatment outcomes^a

	Non-Attendance (n= 40)	Refusal (n= 32)	Dropout (n= 69)	Completers (n= 179)	P Value ^b
Age, y	32.5 ± 10.9	35.7 ± 13.0	32.9 ± 10.1	35.0 ± 10.8	0.32
Male sex	25 (62.5)	13 (40.6)	36 (52.2)	96 (53.6)	0.33
IQ score	100.5 ± 7.5	97.7 ± 6.7	101.0 ± 8.1	100.9 ± 9.1	0.41
Monthly familiar income ^c	11.0 ± 5.7	13.5 ± 11.0	12.7 ± 12.3	15.0 ± 22.2	0.60
Years of schooling	13.4 ± 2.6	15.0 ± 5.0	13.8 ± 3.1	13.9 ± 3.9	0.35
Grade repetition	13 (32.5)	16 (50.0)	24 (34.8)	77 (43.0)	0.30
Unemployed	6 (15.0)	2 (6.3)	4 (5.8)	13 (7.3)	0.33
Married	13(32.5)	16 (50.0)	24 (34.8)	77 (43.0)	0.30
Problems with the law and police	5 (12.5)	2 (6.3)	5 (7.2)	21 (11.7)	0.60
Car accidents	17 (42.5)	16 (50.0)	26 (37.7)	76 (42.5)	0.71
SNAP-IV Scores					
Inattention	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.5	0.32
Hyperactivity	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.57
ODD	1.1 ± 0.6	0.8 ± 0.5	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.6	0.18
Total	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.68
Inattentive subtype ^d	18 (45.0)	13 (40.6)	30 (43.5)	67 (37.4)	0.74
Previous psychiatric treatment	26 (65.0)	15 (46.9)	33 (47.8)	91 (50.8)	0.31
Age of ADHD onset	6.9 ± 3.1	6.7 ± 3.4	6.4 ± 2.5	6.5 ± 2.9	0.88
Age at ADHD diagnosis	28.7 ± 13.0	33.2 ± 15.2	29.7 ± 12.4	31.7 ± 13.2	0.34
Previous use of MPH	8 (20.0)	1 (3.1)	7 (10.1)	35 (19.6)	0.05
SERS baseline score ^e	-	-	47.2 ± 26.1	41.1 ± 25.6	0.32
Concomitant prescription of another medication	-	-	16 (23.2)	54 (30.2)	0.27
MPH prescribed, mg/day at baseline	-	-	10.1 ± 3.3	9.9 ± 3.1	0.59

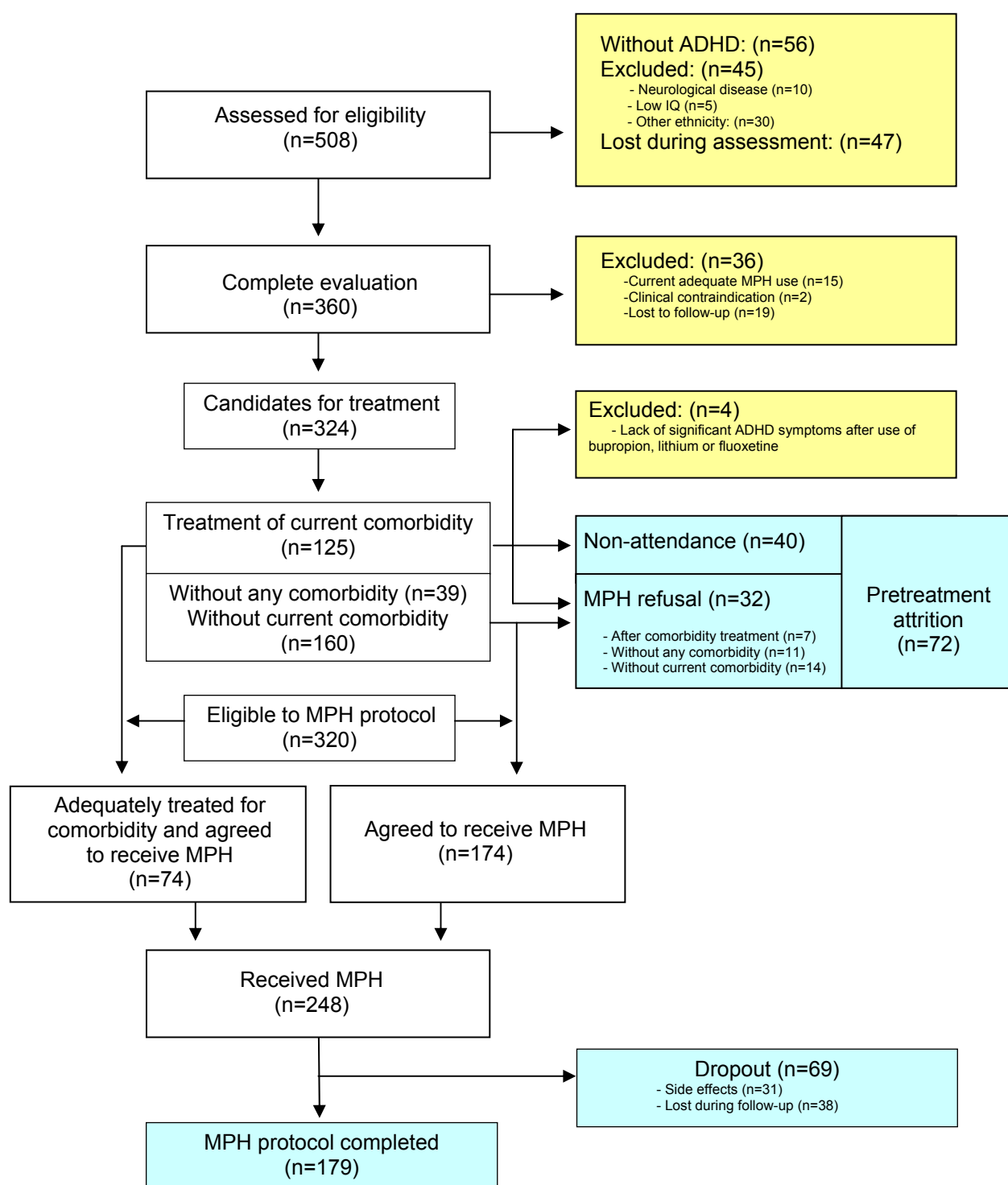
Variables that were significantly different between groups ($p < .05$) are presented in bold. ^aData are given as number (percentage) or mean ± SD. ^bCalculated by chi square test (categorical variables) or by ANOVA (continuous variables). ^cNumber of monthly minimum wages (multiples of the equivalent to 230 US dollars). ^dCompared to the hyperactive/impulsive and combined subtypes. ^eSERS, Barkley Side Effect Rating Scale (applied in a subgroup; $n = 115$). ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; IQ = intelligence quotient; MPH = methylphenidate; ODD = oppositional defiant disorder; SNAP-IV = Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-version IV.

Table 2. Presence of comorbid psychiatric disorders and methylphenidate treatment outcomes^a

	Non-Attendance (n= 40)	Refusal (n= 32)	Dropout (n= 69)	Completers (n= 179)	P Value ^b
Lifetime Comorbidities					
Any bipolar disorder ^c	15 (37.5)	6 (18.8)	10 (14.5)	27 (15.1)	0.008
Major depression	9 (22.5)	7 (21.9)	25 (36.2)	39 (21.8)	0.11
Panic disorder ^c	7 (17.5)	1 (3.1)	5 (7.2)	9 (5.0)	0.03
Agoraphobia	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.4)	2 (1.1)	0.70
Social phobia ^d	5 (12.5)	1 (3.1)	19 (27.5)	24 (13.4)	0.006
Specific phobia	5 (12.5)	3 (9.4)	13 (18.8)	14 (7.8)	0.09
PTSD	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (4.3)	3 (1.7)	0.48
GAD	8 (20.0)	1 (3.1)	15 (21.7)	38 (21.2)	0.11
OCD	4 (10.0)	2 (6.3)	5 (7.2)	4 (2.2)	0.11
Tobacco smoking	18 (45.0)	12 (37.5)	34 (49.3)	75 (41.9)	0.65
Alcohol abuse ^{c,e}	9 (22.5)	1 (3.1)	10 (14.5)	15 (8.4)	0.02
Alcohol dependence	4 (10.0)	2 (6.3)	10 (14.5)	13 (7.3)	0.32
Substance abuse ^f	3 (7.5)	0 (0.0)	4 (5.8)	8 (4.5)	0.48
Substance dependence ^f	4 (10.0)	2 (6.3)	6 (8.7)	15 (8.4)	0.95
Current Comorbidities					
Any bipolar disorder	1 (2.5)	1 (3.1)	4 (5.8)	7 (3.9)	0.83
Major depression ^c	17 (42.5)	7 (21.9)	13 (18.8)	28 (15.6)	0.002
Dysthymia	1 (2.5)	0 (0.0)	5 (7.2)	17 (9.5)	0.16
Panic disorder	4 (10.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	7 (3.9)	0.20
Agoraphobia	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0.27
Social phobia ^d	3 (7.5)	0 (0.0)	16 (23.2)	14 (7.8)	0.001
PTSD	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (0.6)	0.28
GAD	9 (22.5)	1 (3.1)	15 (21.7)	29 (16.2)	0.09
OCD ^{c, e}	3 (7.5)	1 (3.1)	2 (2.9)	1 (0.6)	0.05
Alcohol abuse ^c	5 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (2.2)	0.008
Alcohol dependence	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (4.3)	4 (2.2)	0.22
Substance abuse ^f	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (2.2)	0.82
Substance dependence ^f	3 (7.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	6 (3.2)	0.36
ODD ^c	27 (67.5)	6 (18.8)	35 (50.7)	72 (40.2)	<0.001
Antisocial personality disorder	5 (12.5)	0 (0.0)	4 (5.8)	16 (8.9)	0.20

Variables that were significantly different between groups ($p < .05$) are presented in bold. ^aData are given as number (percentage).

^bCalculated by chi square test. ^cNon-attendance rates were significantly higher in the residual analyses; ^dDropout rates were significantly higher in the residual analyses. ^eDifferences were no longer significant in the logistic regression model; ^fOther than alcohol and nicotine. GAD = generalized anxiety disorder; OCD = obsessive-compulsive disorder; ODD = oppositional defiant disorder; PTSD = post-traumatic stress disorder.



ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH, methylphenidate; IQ, intelligence quotient; without any comorbidity: no other mental disorder; without current comorbidity: includes ODD, antisocial personality disorder and tobacco smoking; non-attendance: patient leaves ADHD clinic without stabilization of comorbidities; MPH refusal: patient declines MPH when indicated.

3. CONCLUSÕES

Uma discussão específica quanto aos resultados obtidos está contida no artigo científico (capítulo 2). Faremos aqui uma discussão mais abrangente sobre os resultados do estudo naturalístico com o uso de metilfenidato em adultos com TDAH com aspectos que não foram incluídos no artigo devido a restrições editoriais (Apêndice B).

O TDAH em adultos ainda é pouco reconhecido, apesar de muito freqüente (Kessler et al., 2006), ao contrário do quadro infantil, descrito há mais de 100 anos (Still, 1902). Também tende a ser menos tratado do que os transtornos de humor, ansiedade e uso de substâncias (Wang et al., 2005; Kessler et al., 2006). Além disso, os pacientes geralmente utilizam o medicamento por um tempo insuficiente quando tratados (Olfson et al., 2007). Os achados de interesse do estudo podem ser organizados no formato de itens relativos às evidências sobre as relações entre o abandono do tratamento e: a) comorbidades; b) gravidade da doença; c) características sócio-demográficas; d) heterogeneidade clínica no grupo pré-tratamento.

3.1 COMORBIDADES E USO DO METILFENIDATO

Dentre as características dos pacientes estudadas, a mais importante foi a associação entre a presença de comorbidades psiquiátricas e uma menor taxa de início e permanência no tratamento com metilfenidato (Tabela 2). Foram encontradas taxas de comorbidades ao redor de 80%, semelhantes aos achados prévios em adultos com TDAH (Kooij et al., 2001; Biederman, 2004). A orientação prevalente de estabilização das comorbidades antes da

introdução do metilfenidato foi seguida (Riordan et al., 1999; Nierenberg et al., 2005; Schubiner, 2005; Gibbins e Weiss, 2007). O presente estudo preencheu uma lacuna importante na literatura sobre o assunto ao avaliar todos os pacientes elegíveis para o uso de metilfenidato, e não apenas os já estabilizados em suas comorbidades, fornecendo evidências adicionais indispensáveis à complementação da maioria dos ensaios clínicos randomizados existentes, que excluíram pacientes com comorbidades clinicamente significativas (Wood et al., 1976, Mattes et al., 1984; Wender et al., 1985; Gualtieri et al., 1985; Spencer et al., 1995, 2005; Kuperman et al., 2001; Bouffard et al., 2003; Kooij et al., 2004; Biederman et al., 2006b; Jain et al., 2007; Reimherr et al., 2007).

Há dúvidas na literatura sobre a relação entre comorbidades e TDAH, principalmente entre os que questionam a validade diagnóstica do transtorno. Como exemplo, Wingo e Ghaemi (2007) consideraram a hipótese de que, uma vez estabilizadas as comorbidades, os pacientes perderiam o diagnóstico de TDAH ou a motivação para o tratamento. Os presentes achados reforçam a idéia de que persistem o diagnóstico e a motivação para o tratamento do TDAH após a estabilização das comorbidades. Ao observar o fluxograma (p. 40), nota-se que aproximadamente 90% dos pacientes que obtiveram sucesso na estabilização permaneceram com sintomas de TDAH e iniciaram o uso do metilfenidato.

3.1.1 Comorbidades e abandono pré-tratamento com metilfenidato

De modo geral, nossos achados requerem uma análise cautelosa antes de comparados com a literatura prévia dos ensaios clínicos com metilfenidato

em relação às razões para o abandono do tratamento antes do início deste medicamento. Isto porque o presente estudo é pioneiro na investigação sistemática dessa etapa do tratamento. Os resultados são consistentes com as expectativas baseadas em achados de tratamento de outros transtornos psiquiátricos. Como exemplo, o abandono pré-tratamento foi elevado em pacientes com depressão maior (Issakidis & Andrews, 2004; Levine et al., 2003), abuso de álcool (Li et al., 2007) e transtorno de pânico (Brown et al., 1996) em comorbidade com outros transtornos.

3.1.2 Comorbidades e abandono após o início do tratamento

O presente estudo verificou pela primeira vez uma associação entre a fobia social (atual e em remissão) e o abandono do tratamento após o início do metilfenidato. O maior tamanho amostral do presente trabalho pode ter sido o fator determinante para este resultado, uma vez que a maioria dos estudos tem poucos pacientes com ansiedades detalhadamente descritos. A amostra de Kooij et al. (2004), por exemplo, apresenta apenas n = 9 com o diagnóstico de fobia social. Nenhum outro ensaio clínico randomizado apresenta uma descrição detalhada sobre os pacientes com fobia social em seus achados. Vale destacar que, de maneira coerente com os nossos resultados sobre comorbidades e abandono após o início do tratamento, estudos em depressão maior (Souery et al., 2007) e transtorno bipolar (Keller, 2006) já demonstraram que a presença de comorbidade com fobia social atual dificulta o tratamento destes transtornos. O fato de que a associação foi observada não apenas nos quadros atuais, mas também nos casos em remissão reforça a robustez dos achados envolvendo a fobia social.

Os nossos dados são semelhantes a vários estudos já realizados com o TDAH no que se refere às demais comorbidades, nos quais não foi observado efeito das mesmas sobre o abandono após o início do tratamento com metilfenidato. Estas investigações abordaram comorbidades específicas como depressão maior (Kooij et al., 2004; Spencer et al., 1995, 2005), transtornos de ansiedade (Biederman et al., 2006b; Bouffard et al., 2003; Kooij et al., 2004; Levin et al., 2006, 2007; Mattes et al., 1984; Schubiner et al., 2002; Spencer et al., 1995, 2005; Wender et al., 1985); transtorno bipolar (Biederman et al., 2006b e Kooij et al., 2004), transtorno opositor desafiante (Spencer et al., 2005) e transtorno de personalidade antisocial (Biederman et al., 2006b; Kooij et al., 2004; Spencer et al., 1995, 2005).

Uma situação particular se refere aos transtornos por uso de substâncias psicoativas. Enquanto estudos prévios identificaram estes transtornos como associados ao abandono após o início do metilfenidato (Schubiner et al., 2002; Levin et al., 2006), o presente estudo não encontrou tal associação. É possível que isso se deva a um viés de seleção, uma vez que, em nosso estudo, os abusadores de álcool apresentaram mais freqüentemente um abandono pré-tratamento.

3.2 GRAVIDADE DO TDAH E USO DE METILFENIDATO

A gravidade do transtorno não se mostrou associada ao início ou ao abandono do metilfenidato (Tabela 1). Os achados quanto à gravidade do TDAH predizendo adesão são contraditórios. Por um lado, Safren et al. (2007) encontraram uma menor adesão em pacientes com maior gravidade do transtorno. Por outro, os achados de Faraone et al. (2007) demonstraram uma

maior adesão em pacientes mais gravemente comprometidos. Tais disparidades se repetem em outros transtornos. Killapsy et al. (2000) relataram pior adesão ao tratamento em pacientes mais gravemente comprometidos em uma clínica psiquiátrica geral, enquanto que os dados de Berghofer et al. (2002) em clínica semelhante apontaram na direção de uma melhor adesão de tais pacientes. Estas inconsistências podem ser devidas a diferenças na sintomatologia, nos transtornos estudados ou em sua mensuração.

3.3 ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E USO DO METILFENIDATO

As variáveis sócio-demográficas estudadas não influenciaram o início ou a conclusão do tratamento com metilfenidato (Tabela 1). Esses dados são coerentes com ensaios clínicos que avaliaram estes fatores em adultos e que também não encontraram associação entre abandono do tratamento e o nível sócio-econômico ou educacional (Kooij et al., 2004; Spencer et al., 2005). Entretanto, indivíduos com baixo nível sócio-econômico ou pertencentes a minorias étnicas tendem a não iniciar ou a abandonar prematuramente o tratamento em diversos transtornos psiquiátricos (Vendetti et al., 2002; Edlund et al., 2002; Olfson et al., 2006; Faraone et al., 2007; Arnou et al., 2007). É possível que os resultados discrepantes se devam a características específicas de cada amostra. Os critérios de seleção do presente estudo excluíam pacientes de outras etnias. Além disto, esta amostra apresentou um nível sócio-cultural elevado. Há, por exemplo, apenas um indivíduo da classe D no nosso estudo e a média dos anos de escolaridade ($\Delta = 13,9$ anos, 94,7% com mais de 8 anos de estudo) esteve bem acima da média populacional do Rio Grande do Sul, que apresenta apenas 49,4% da população acima de 15 anos

com 8 ou mais anos de escolaridade (Datusus, 2005). Indivíduos de minorias étnicas e com baixo nível educacional e de renda tem menor probabilidade de participarem em estudos em que os pacientes são selecionados por anúncios na mídia (Coles et al., 2004). Um nível educacional elevado também caracterizou outra amostra brasileira de adultos selecionados por anúncios na mídia e auto-indicação (Silva et al., 2006). É necessário frisar que no presente estudo foram incluídos apenas indivíduos que compareceram e completaram a avaliação inicial, com diversas entrevistas ao longo de várias semanas, exigindo uma grande persistência e disponibilidade de tempo e locomoção. Coles et al. (2002) observaram a associação de diversas variáveis sócio-demográficas com o abandono do tratamento ocorrendo antes da primeira consulta e do final da avaliação inicial, utilizando uma metodologia de coleta de dados já durante o primeiro contato telefônico do paciente com o serviço. O presente estudo não observou associação de variáveis sócio-demográficas possivelmente devido a limitações de delineamento, recrutamento e seleção. Enquanto a inclusão de pacientes com diversas comorbidades foi um ponto forte desta investigação, a restrição quanto a aspectos sócio-demográficos é uma limitação evidente.

3.7 HETEROGENEIDADE NO ABANDONO PRÉ-TRATAMENTO COM METILFENIDATO

Outra característica inovadora do presente trabalho é a distinção de dois grupos de pacientes que deixaram de iniciar o tratamento para o TDAH. Um deles foi o que simplesmente recusou o uso do metilfenidato. O outro grupo foi formado por pacientes que, após as consultas de avaliação, abandonaram o

tratamento sem completar a estabilização de suas comorbidades. Essa distinção entre estes grupos não foi adotada em outros estudos, sendo que Issakidis e Andrews (2004) inclusive sugeriram que a falha em completar o tratamento seria um “sinal passivo” de recusa terapêutica. As evidências obtidas no presente estudo apontam na direção oposta. Quase todos os achados do presente estudo relacionados ao menor início e permanência no tratamento com metilfenidato foram associados ao grupo de pacientes que não completou o período de estabilização de suas comorbidades. Este grupo apresentou um comprometimento maior de sua saúde mental. A maior parte dos pacientes que recusaram a medicação, por outro lado, não apresentou comorbidades clinicamente relevantes no momento da recusa, constituindo-se em um grupo mais saudável de pacientes. Não ocorreu nenhum caso de transtorno de uso de substâncias, com exceção da nicotina, nos pacientes que recusaram o metilfenidato. Entendemos que essa distinção nas causas de abandono pré-tratamento com metilfenidato deve ser levada em conta em investigações futuras.

Uma possível implicação clínica da distinção entre os grupos com abandono pré-tratamento, se confirmados, seria a indicação de reforçar o vínculo com os pacientes de ambos os extremos do espectro clínico. Por um lado, os pacientes muito comprometidos em suas comorbidades tenderiam a abandonar prematuramente o tratamento, e por outro, os pacientes pouco comprometidos em termos de comorbidades (mas não na gravidade do transtorno), tenderiam a recusar a medicação, talvez por não compreenderem os benefícios potenciais do uso da mesma. São necessárias pesquisas adicionais para investigar se estes grupos de pacientes apresentariam maior

interesse por outras estratégias terapêuticas, como as psicoterapias, ou ainda se haveria necessidade de uso de medidas adicionais de apoio para aumentar o interesse pelo metilfenidato. O fato de o nosso ambulatório oferecer apenas tratamento farmacológico pode ter influenciado na permanência destes pacientes. Em estudo prévio, ter que optar entre psicoterapia ou farmacoterapia aumentou o abandono pré-tratamento (Hofmann et al., 1998), enquanto que a combinação com psicoterapia aumentou o início e a permanência em tratamentos farmacológicos (Edlund et al., 2002; Arnow et al., 2007).

3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de resultados obtidos no presente estudo deve embasar investigações futuras que considerem o papel das características individuais na resposta terapêutica. Entendemos ser também necessária uma investigação sobre o papel dessas características no grau de resposta ao tratamento, mas isso será alvo de estudos posteriores. A presente amostra está sendo estudada quanto ao possível papel dos genes no ajustamento ao tratamento, com o cuidado de superar as limitações de estudos prévios sobre a farmacogenética na resposta terapêutica ao TDAH que não levaram em conta interações entre os genes e as comorbidades nos desfechos (embora freqüentemente sejam realizados ajustes para confundidores) (Faraone e Khan, 2006; Polanczyk et al., 2007).

Para finalizar, as evidências deste estudo sugerem que algumas comorbidades desempenham um papel importante no início e permanência em tratamento com metilfenidato em adultos com TDAH. O estudo contribuiu para

uma melhor compreensão dos fatores que influenciam os desfechos estudados.

4. REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. APA. Washington DC.
- Arnow BA, Blasey C, Manber R, Constantino MJ, Markowitz JC, Klein DN, Thase ME, Kocsis JH, Rush AJ. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *J Affect Disord*. 2007 Jan;97(1-3):197-202.
- Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Sep;36(9):1204-10.
- Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York, NY: Guilford Press; 1990.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish LM, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Feb;45(2):195-211.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Feb;45(2):192-202.
- Berghofer G, Schmidl F, Rudas S, Steiner E, Schmitz M. Predictors of treatment discontinuity in outpatient mental health care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002 Jun;37(6):276–282.

- Bradley C: The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937 Nov;94:577–585.
- Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 2003 Sep;48(8):546-54.
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, Buitelaar J, Sham P, Campbell D, Knight J, Andreou P, Altink M, Arnold R, Boer F, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriëls I, Korn-Lubetzki I, Johansson L, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Müller U, Mulligan A, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Sorohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Craig I, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Kuntsi J, Manor I, McGuffin P, Miranda A, Oades RD, Plomin R, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*. 2006 Oct;11(10):934-53. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2006 Dec;11(12):1139.
- Brown C, Schulberg HC, Shear MK. Phenomenology and severity of major depression and comorbid lifetime anxiety disorders in primary medical care practice. *Anxiety*. 1996;2(5):210-8.
- Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):749-57.

- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):816-8.
- Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 3:3-7.
- Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int Journal of Neuropsychopharmacol*. 2004 Mar;7(1):77-97.
- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med*. 2006 Feb;36(2):167-79.
- Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006b May 1;59(9):829-35. Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 15;61(12):1402.
- Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*. 2005 Dec;100(12):1868-74.
- Centorrino F, Hernan MA, Drago-Ferrante G, Rendall M, Apicella A, Langar G, Baldessarini RJ. Factors associated with noncompliance with psychiatric outpatient visits. *Psychiatr Serv*. 2001 Mar;52(3):378-80.
- Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):559-67.

- Coles ME, Turk CL, Jindra L, Heimberg RG. The path from initial inquiry to initiation of treatment for social anxiety disorder in an anxiety disorders specialty clinic. *J Anxiety Disord.* 2004;18(3):371-83.
- Conners CK. Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord.* 2002;6 Suppl 1:S17-30.
- Datasus. Banco de dados do sistema único de saúde. Níveis de escolaridade da população maior de 15 anos do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>> Acesso em: 20 jan. 2008.
- Edlund MJ, Wang PS, Berglund PA, Katz SJ, Lin E, Kessler RC. Dropping out of mental health treatment: patterns and predictors among epidemiological survey respondents in the United States and Ontario. *Am J Psychiatry.* 2002 May;159(5):845-51.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, Doyle AE. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry.* 2000 Jul 1;48(1):9-20.
- Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb;24(1):24-9.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006 Feb;36(2):159-65.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry.* 2006 Oct;163(10):1720-9.

- Faraone SV, Khan AS. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:13-20.
- Faraone SV, Biederman J, Zimmerman B. An analysis of patient adherence to treatment during a 1-year, open-label study of OROS methylphenidate in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2007 Sep;11(2):157-66.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:402-9.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. 1998. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-Patient Edition (SCID-I/P, version 2.0, 8/98 revision)*. Biometrics Research Department, New York Psychiatry Institute.
- Fischer AG, Bau CH, Grevet EH, Salgado CA, Victor MM, Kalil KL, Sousa NO, Garcia CR, Belmonte-de-Abreu P. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res*. 2007 Dec;41(12):991-6.
- Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Oct;9(5):420-6.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Conners CK, Elliott GR, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wells K, Wigal T. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):180-7.

- Greenhill LL, Beyer DH, Finkleson J, Shaffer D, Biederman J, Conners CK, Gillberg C, Huss M, Jensen P, Kennedy JL, Klein R, Rapoport J, Sagvolden T, Spencer T, Swanson JM, Volkow N. Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord.* 2002a;6 Suppl 1:S89-100.
- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002b Feb;41(2 Suppl):26S-49S.
- Grevet EH, Bau CA Salgado CA, Fischer A, Victor MM, Garcia C, de Souza NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P. [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E] *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:307-10.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Aug;256(5):311-9.
- Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C. Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8(4):343-56.
- Hofmann, S. G., Barlow, D. H., Papp, L. A., Detweiler, M. F., Ray, S. E., Shear, K., Woods, S. W., e Gorman, J. M. (1998). Pretreatment attrition in a comparative treatment outcome study on panic disorder. *American Journal of Psychiatry.* 1998 Jan;155(1):43-7.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico de 2000.

IBGE Rio de Janeiro: 2002.

Issakidis C, Andrews G. Pretreatment attrition and dropout in an outpatient clinic for anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Jun;109(6):426-33.

Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnely GA, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Feb;68(2):268-77.

Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 1:5-7.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716-23.

Killapsy H, Banerjee S, King M, Lloyd M. Prospective controlled study of psychiatric outpatient non-attendance: characteristics and outcome. *Br J Psychiatry*. 2000 Feb;176:160-5.

Kooij JJ, Aekellin LP, Buitelaar JK. [Functioning, comorbidity, and treatment of 141 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) at a general psychiatric outpatient clinic]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2001 Aug 4;145(31):1498-501.

Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-

- deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med*. 2004 Aug;34(6):973-82.
- Krain AL, Kendall PC, Power TJ. The role of treatment acceptability in the initiation of treatment for ADHD. *J Atten Disord*. 2005 Nov;9(2):425-34.
- Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*. 2001 Sep;13(3):129-34.
- Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E. Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda, 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm>> Acesso em 25 jan. 2008.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Feb 1;81(2):137-48.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Feb 23;87(1):20-9.
- Li X, Sun H, Purl A, Marsh DC, Anis AH. Factors associated with pretreatment and treatment dropouts among clients admitted to medical withdrawal management. *J Addict Dis*. 2007;26(3):77-85.
- Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Nov;41(11):1059-63.
- Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005 Jun;3:5.

- McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Nov;161(11):1948-56.
- McKellar J, Kelly J, Harris A, Moos R. Pretreatment and during treatment risk factors for dropout among patients with substance use disorders. *Addict Behav*. 2006 Mar;31(3):450-60.
- Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. 1995. *K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica*. 1o ed. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr F, West S, Allen A, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 15;53(2):112-20.
- Mick E, Biederman J, Prince J, Fisher MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2002 Feb;23(1):16-22.
- Montes LG, García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD Prevalence in Adult Outpatients. With Nonpsychotic Psychiatric Illnesses. *J. of Att. Dis*. 2007;11(2) 150-156.
- MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Dec;56(12):1073-86.
- Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, Pollack MH, Ostacher MJ, Yan L, Siegel R, Sachs GS; STEP-BD Investigators. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1467-73.

- Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):101-8.
- Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ. Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm*. 2007. Sep;13(7):570-7.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993, p.256-9.
- Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol*. 2003 Jun;71(3):540-52.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JT, Swanson JM, Lopez M; Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jun;45(6):642-57.
- Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942-8.
- Reimherr FW, Willians ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system

- methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jan;68(1):93-101.
- Riordan HJ, Flashman LA, Saykin AJ, Frutiger SA, Carroll KE, Huey L. Neuropsychological correlates of methylphenidate treatment in adult ADHD with and without depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999 Feb;14(2):217-33.
- Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Sep;9(3):212-8.
- Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41:1131-3.
- Roman T, Rohde LA, Hutz M. Gens de susceptibilidade no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2002 Out;24(4):196-201.
- Safren SA, Duran P, Yovel I, Perlman CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007 Feb;10(3):257-60.
- Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001 Nov 27;165(11):1475-88.
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002 Aug;10(3):286-94.

- Schubiner H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2005;19(8):643-55.
- Seidman LJ, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Jun;27(2):323-47.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Silva MA, Louzã MR, Vallada HP. Attention deficit hyperactivity disorder (adhd) in adults. Social-demographic profile from a university hospital. ADHD outpatient unit in São Paulo, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2006 Sep;64(3a):563-567.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J; Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jul;68(7):1062-70.
- Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jun;52(6):434-43.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Efficacy of a Mixed Amphetamine salts Compound in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Aug;58:775–82.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone, SV. Overview and neurobiology of Attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 12:3-9.

Spencer T, Biederman J, Wilens T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin N Am*. 2004;27:373–383.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleari M, Herzig K, Faraone S. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 1;57(5):456-63.

Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med*. 2000 Jun 6;132(11):926-30.

Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet*. 1902 Apr 1:1008-1012.

Swanson J.M, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168-179.

Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.

Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone S, Warburton R, et al. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1147-53.

- Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb;158(2):282-8.
- Wingo AP, Ghaemi SN. A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1776-84.
- Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):629-40.
- Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:38-45.
- Wender et al. 1985 Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry*. 1985 May;142(5):547-52.
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Dec;33(12):1453-60.
- Vendetti J, McRee B, Miller M, Christiansen K, Herrell J. Correlates of pre-treatment drop-out among persons with marijuana dependence. *Addiction*. 2002 Dec;97 Suppl 1:125-34.
- Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2003 Nov;160(11):1909-18.

Zeiner P, Bryhn G, Bjercke C, Truyen K, Strand G. Response to methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 1999 Mar;88(3):298-303.

APÊNDICE A - Protocolo de tratamento do ambulatório TDAH em adultos/HCPA

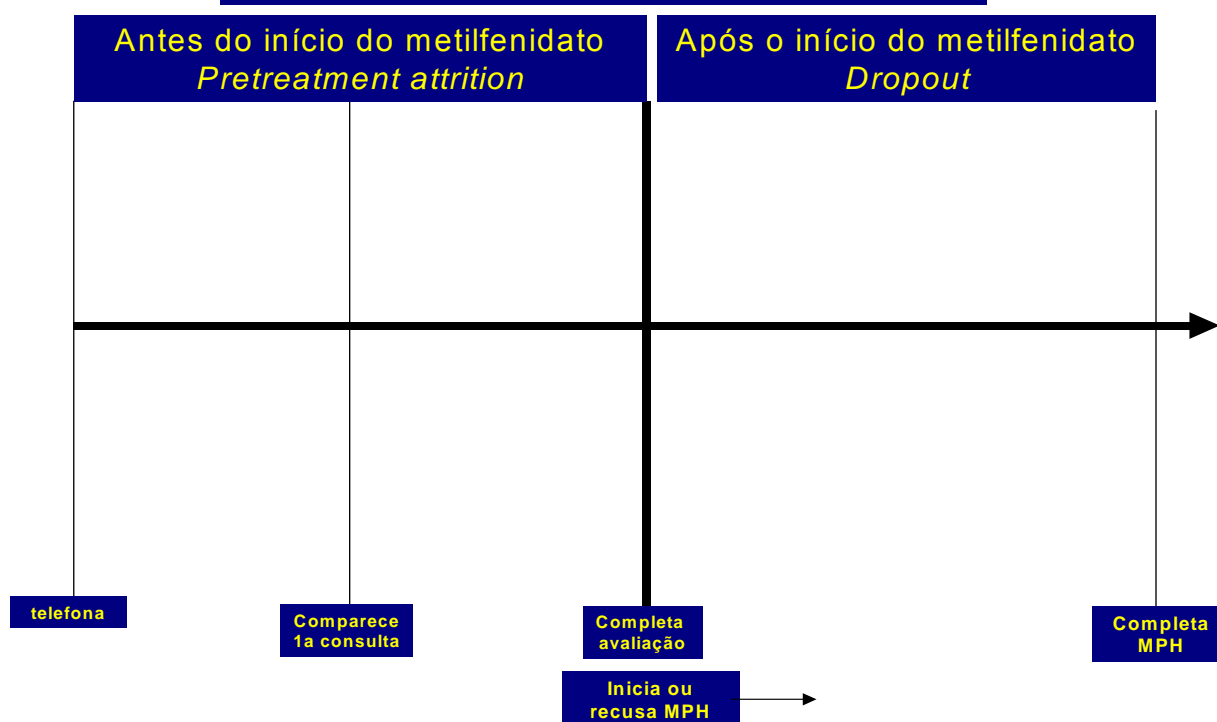
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE PSIQUIATRIA

PROTOCOLO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO AMBULATÓRIO DE
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE NO ADULTO

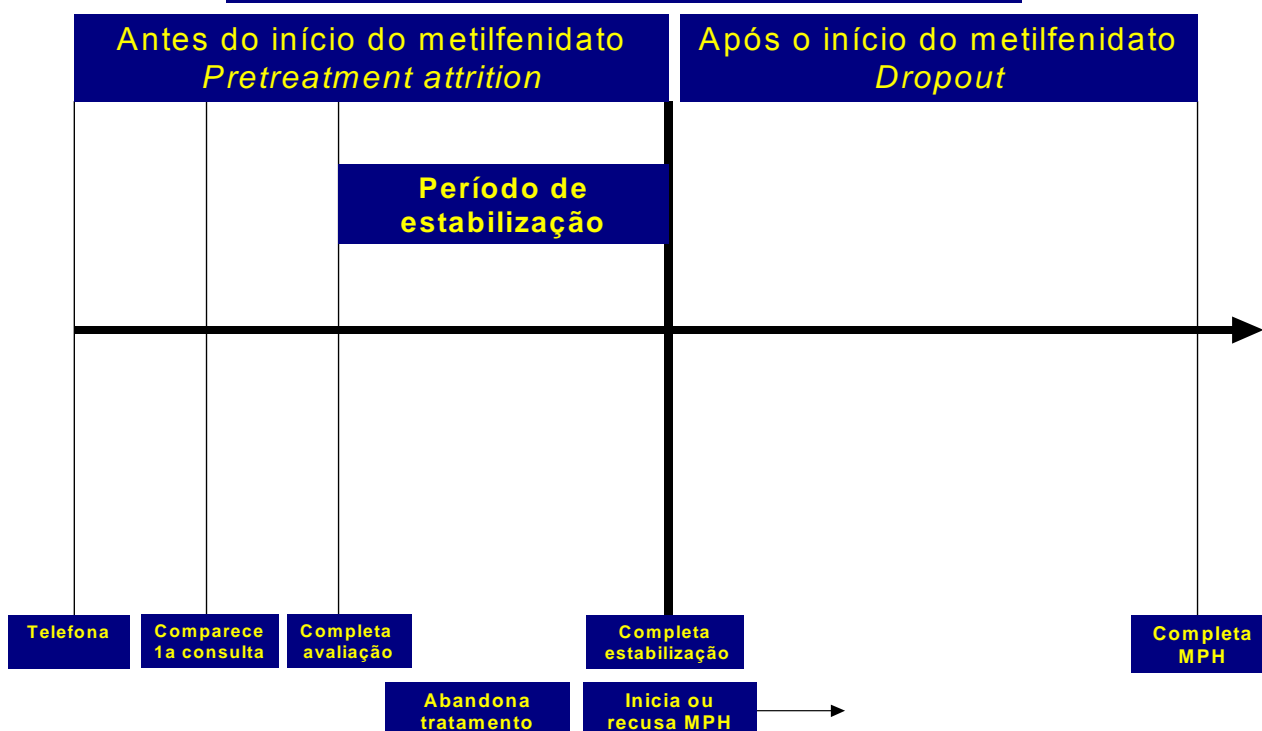
1. Nome: _____
2. Número: _____
3. Peso: _____
4. Altura: _____
5. Médico: _____
6. Data de início do metilfenidato: _____
7. Dose Inicial: _____
8. Data da aplicação das escalas: _____
9. Dose do metilfenidato ao aplicar escalas: _____
10. Outras drogas e suas doses ao aplicar escalas: _____

APÊNDICE B – Fluxo dos pacientes no ambulatório.

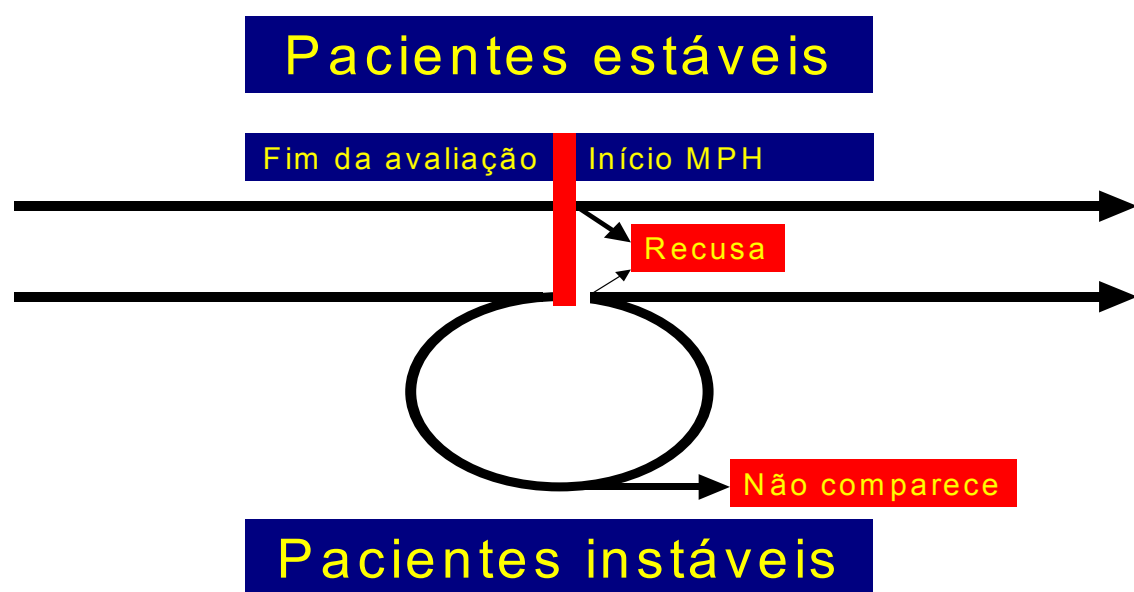
Fluxo dos pacientes estáveis



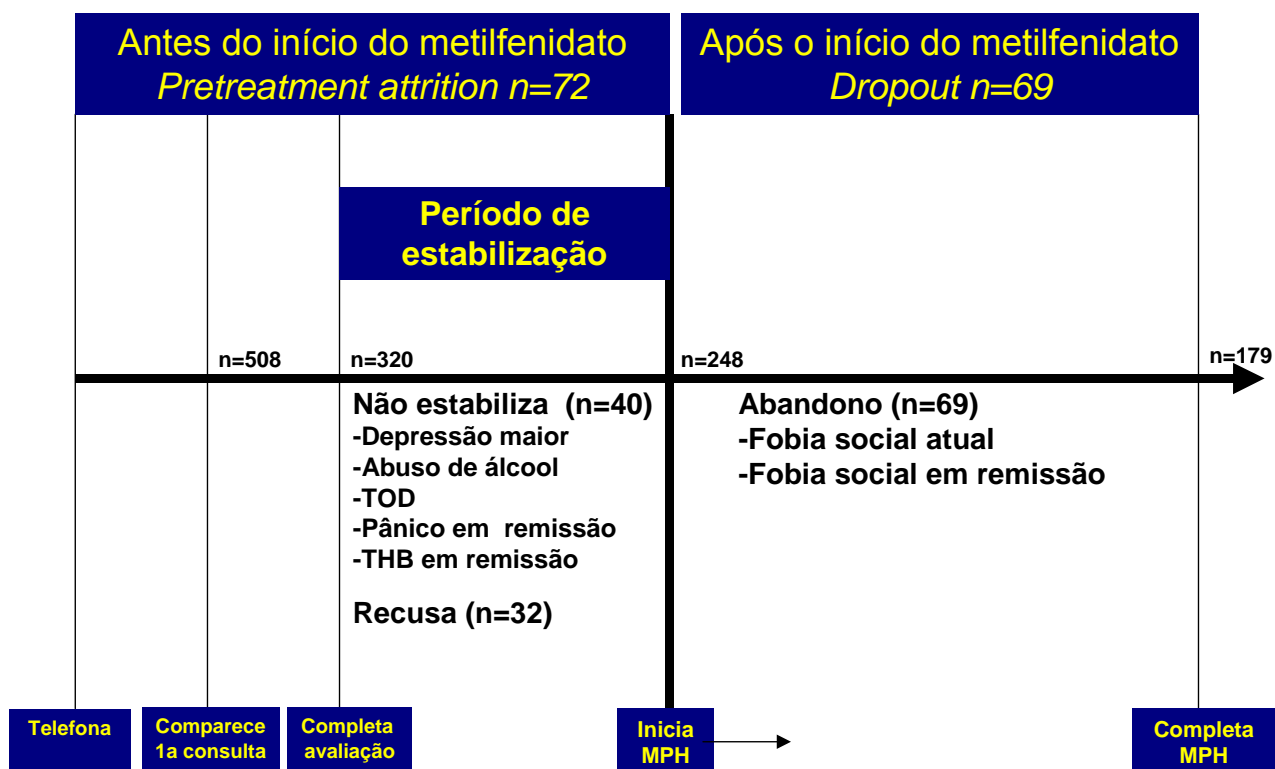
Fluxo dos pacientes instáveis



APÊNDICE B – Fluxo dos pacientes no ambulatório.



Resultados Protocolo MPH



ANEXO A - Critérios diagnósticos do CID-10 para o transtorno hipercinético

F 90 - TRANSTORNOS HIPERCINÉTICOS (OMS, 1993)

Nota: O diagnóstico para pesquisa de transtorno hipercinético exige a presença inquestionável de níveis anormais de desatenção, hiperatividade e inquietação, que são invasivas nas situações, persistentes ao longo do tempo e não causadas por outros transtornos, como autismo e transtornos afetivos.

G1. Desatenção. Pelo menos seis dos seguintes sintomas de desatenção têm persistido por pelo menos seis meses, em um grau que é mal-adaptativo e inconsistente com o nível evolutivo da criança:

- (1) com freqüência falha em prestar atenção em detalhes ou comete erros por descuido em trabalhos escolares, atividades laborais ou outras;
- (2) com freqüência falha em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (3) com freqüência parece não ouvir o que lhe está sendo dito;
- (4) com freqüência falha em seguir instruções a termo ou em concluir trabalhos escolares, afazeres ou obrigações no local de trabalho (não decorrente de oposição nem de falha em entender instruções);
- (5) tem, com freqüência, comprometimento na organização de tarefas e atividades;
- (6) com freqüência evita ou desgosta intensamente de tarefas tais como deveres escolares, que exigem manutenção de esforço mental;
- (7) com freqüência perde coisas necessárias para certas tarefas ou atividades, tais como anotações escolares, lápis, livros, brinquedos ou ferramentas;
- (8) é, com freqüência, facilmente distraído por estímulos externos; com freqüência se esquece de coisas no curso das atividades diárias.

G2. Hiperatividade. Pelo menos três dos seguintes sintomas de hiperatividade têm persistido por pelo menos seis meses, em um grau que é mal-adaptativo e inconsistente como nível evolutivo da criança:

- (1) com freqüência mexe desassossegadamente as mãos ou os pés ou se contorce no assento;
- (2) levanta do lugar na sala de aula ou em outras situações nas quais é esperado que permaneça sentado;
- (3) com freqüência corre excessivamente de lá para cá ou sobe nos objetos em situações nas quais isso é inapropriado (em adolescentes ou adultos, apenas sentimentos de inquietação podem estar presentes);
- (4) é com freqüência indevidamente barulhento em brincadeiras ou tem dificuldade de se ocupar tranquilamente em atividades de lazer;
- (5) exibe um padrão persistente de atividade motora excessiva que não é substancialmente modificado por contexto ou demandas sociais.

G3. Impulsividade. Pelo menos um dos seguintes sintomas de impulsividade tem persistido por pelo menos seis meses, em um grau que é mal-adaptativo e inconsistente com o nível evolutivo da criança:

- (1) com freqüência responde sem pensar, antes que as questões tenham sido completadas;
- (2) com freqüência falha em esperar em ordem ou aguardar sua vez em jogos ou situações de grupo;
- (3) com freqüência interrompe ou se impõe aos outros (por ex., intromete-se nas conversas ou jogos alheios);
- (4) com freqüência fala excessivamente sem o devido respeito às restrições sociais.

G4. O início do transtorno não ultrapassa a idade de 7 anos.

G5. Invasividade. Os critérios devem ser satisfeitos para mais do que uma situação isolada. Por exemplo, a combinação de desatenção e hiperatividade devem estar presentes tanto em casa quanto na escola quanto em um outro ambiente onde a criança seja observada, tal como uma clínica. Evidências de comprometimento de várias situações exigirão normalmente informações de mais de uma fonte; relatos dos pais a respeito do comportamento na sala de aula, por exemplo, provavelmente não serão suficientes.

G6. Os sintomas de G1-G3 causam angústia clinicamente significativa ou comprometimento no funcionamento social, escolar ou ocupacional.

G7. O transtorno não satisfaz os critérios para transtornos invasivos do desenvolvimento (F84.-), episódio maníaco (F30.-), episódio depressivo (F32.-) ou transtornos ansiosos (F41.-).

ANEXO B - Critérios diagnósticos do DSM-IV para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

A. Tanto (1) ou (2)

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

Desatenção:

- (a) Frequentemente não presta atenção a detalhes ou comete erros por omissão em atividades escolares, de trabalho ou outros
- (b) Frequentemente tem dificuldades de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (c) Frequentemente parece não ouvir quando lhe dirigem a palavra
- (d) Frequentemente não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não é devido a comportamento opositor ou incapacidade de entender as instruções).
- (e) Frequentemente tem dificuldades para organizar tarefas e atividades
- (f) Frequentemente evita, reluta, detesta se envolver em tarefas que exijam esforço mental contínuo (como tarefas escolares ou deveres de casa)
- (g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)
- (h) Frequentemente é distraído por estímulos ambientais alheios à tarefa
- (i) Frequentemente é esquecido em atividades diárias

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

Hiperatividade:

- (a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira
- (b) Frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em situações nas quais se espera que permaneça sentado
- (c) Frequentemente corre ou escala em demasia em situações impróprias (em adolescentes ou adultos pode ser apenas sensações subjetivas de inquietude)
- (d) Frequentemente tem dificuldades de brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- (e) Frequentemente está "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"
- (f) Frequentemente fala em demasia

Impulsividade

- (g) Frequentemente dá respostas precipitadas antes das perguntas terem sido completamente formuladas
- (h) Frequentemente tem dificuldades de esperar a sua vez
- (i) Frequentemente interrompe ou se intromete em assuntos alheios (p.ex., em conversas ou brincadeiras)

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

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

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

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

Codificar com base no tipo:

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

314.01 Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, tipo predominantemente desatento: se o critério A1 é satisfeito, mas o Critério A2 não é satisfeito durante os últimos seis meses

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

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

**ANEXO C - TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
K-SADS (DSM-IV)
- ATUAL -**

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?
Você freqüentemente comete erros nas tarefas, no trabalho, durante outras atividades?
Você comete erros banais por falta de atenção?

0) Ausente 1) Presente

A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)

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

0) Ausente 1) Presente

A3. PARECE NÃO OUVIR

Você freqüentemente parece não escutar o que lhe esta sendo dito?
Seus familiares, colegas e amigos freqüentemente se queixam que você parece não estar prestando atenção (devaneando) ou não ouvindo o que lhe dizem?
As pessoas se queixam que você não ouve o que lhe dizem?

A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não segue as instruções que lhe são dadas?
Você freqüentemente não consegue terminar uma tarefa, deveres ou obrigações no trabalho? (ex. seguir corretamente uma receita, ler um manual de instruções?)

0) Ausente 1) Presente

A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR

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

0) Ausente 1) Presente

A6. EVITAÇÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

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

0) Ausente 1) Presente

A7. FREQUENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

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

0) Ausente 1) Presente

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distrai facilmente por estímulos externos?
Qualquer coisa consegue lhe tirar a atenção do que está realizando?
(ex. Em lugares públicos não consegue conversar por se distrair facilmente)

0) Ausente 1) Presente

A9. MUITAS VEZES ESQUECE

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

0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?
Você freqüentemente se contorce na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

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

0) Ausente 1) Presente

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, ficar mexendo em coisas sem muita objetividade?
Você vivencia situações de inquietação? (ex. sensação subjetiva de inquietação)

0) Ausente 1) Presente

B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

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

0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARA RESPOSTAS

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

0) Ausente 1) Presente

B6. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

Você fala ou interrompe os outros quando estes estão falando, sem esperar que tenham terminado? Frequentemente?

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. COLÉGIO OU FACULDADE

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

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

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

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

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

0) Ausente 1) Presente

Outros Exemplos de Contextos

Áreas
1.Em casa com minha família
2.Trabalho
3.Interações sociais
4.Atividades comunitárias
5.Nos estudos
6.Namoro ou casamento
7.Finanças
8.Condução de veículos
9.Lazer
10.Responsabilidades diárias

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

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

0) Ausentes 1) Presentes OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

K-SADS – FOLHA DE RESPOSTAS- (DSM-IV)
- ATUAL -

Nome do paciente:
Número:

A) DESATENÇÃO

- A1. 0)Ausente 1) Presente
A2. 0)Ausente 1) Presente
A3. 0)Ausente 1) Presente
A4. 0)Ausente 1) Presente
A5. 0)Ausente 1) Presente
A6. 0)Ausente 1) Presente
A7. 0)Ausente 1) Presente
A8. 0)Ausente 1) Presente
A9. 0)Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE

- B1. 0)Ausente 1) Presente
B2. 0)Ausente 1) Presente
B3. 0)Ausente 1) Presente
B4. 0)Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

- B5. 0)Ausente 1) Presente
B6. 0)Ausente 1) Presente

B7. 0)Ausente 1) Presente

B8. 0)Ausente 1) Presente

B9. 0)Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. 0)Ausente 1) Presente

C2. 0)Ausente 1) Presente

C3. 0)Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

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

OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento

2) Hiperativo

3) Combinado

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
K-SADS (DSM-IV)
PASSADO (ENTRE OS 7 E 12 ANOS)

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não conseguia prestar atenção aos detalhes?
Você freqüentemente cometia erros nas tarefas, nos temas de casa, no trabalho, durante outras atividades?
0) Ausente 1) Presente

A2. DIFICULDADES DE MANTER A ATENÇÃO

Você tinha dificuldades em manter a atenção?
Você em geral tinha problemas em fixar a atenção nos temas de casa, nas tarefas, em projetos ou em atividades recreativas?

0) Ausente 1) Presente

A3. PARECIA NÃO OUVIR

Você freqüentemente parecia não escutar o que lhe estavam dizendo?
Seus familiares, colegas e amigos freqüentemente se queixavam que você parecia não estar prestando atenção (devaneando) ou não ouvindo o que lhe diziam?
As pessoas se queixavam que você não ouvia o que lhe diziam?

0) Ausente 1) Presente

A4. NÃO SEGUIA AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não seguia as instruções que lhe eram dadas?
Você freqüentemente não conseguia terminar uma tarefa, os deveres de casa ou obrigações no trabalho?

0) Ausente 1) Presente

A5. DIFICULDADES DE ORGANIZAÇÃO

Você freqüentemente tinha dificuldades de se organizar nos temas, em tarefas, no trabalho ou atividades?

0) Ausente 1) Presente

A6. EVITAVA OU TINHA UM DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

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

0) Ausente 1) Presente

A7. FREQUENTEMENTE PERDIA OU ESTRAVIAVA COISAS

Você perdia coisas com freqüência? Especialmente aquelas que eram necessárias para realizar tarefas e atividades (ex. material escolar, chaves, ferramentas)?

0) Ausente 1) Presente

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distraía facilmente por estímulos externos?
Qualquer coisa conseguia lhe tirar a atenção daquilo que estava realizando?

0) Ausente 1) Presente

A9. MUITAS VEZES ESQUECIA

Você facilmente se esquecia de coisas que tinham que ser realizadas tais como encontros, provas, entregar temas no prazo certo, pagar contas, etc.?

0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente ficava remexendo com suas mãos ou pés?
Você freqüentemente se contorcia na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

Você tinha dificuldade de permanecer sentado por muito tempo em sua cadeira em sala de aula, no trabalho, estudando, fazendo as refeições ou no cinema?

0) Ausente 1) Presente

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

Você freqüentemente subia nos móveis ou corria à toa em situações inadequadas? Sentia necessidade de ficar constantemente em movimento, ficava mexendo em coisas sem muita objetividade? Você era muito inquieto?

0) Ausente 1) Presente

B4. DIFICULDADE DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

Você tinha dificuldade de brincar calmamente?
Você tinha dificuldade em empreender atividades de lazer calmamente ou sozinho?

0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARAVA RESPOSTAS

Você freqüentemente respondia antes que alguém tivesse acabado de fazer as perguntas (era afobado)?

0) Ausente 1) Presente

B6. DIFICULDADE DE ESPERAR SUA VEZ

Você tinha dificuldade de esperar em filas ou esperar a sua vez em atividades ou situações em grupo?

0) Ausente 1) Presente

B7. MUITAS VEZES “LIGADO NA TOMADA” OU AGIA COMO “SE TIVESSE UM MOTORZINHO DENTRO DE VOCÊ”

Você freqüentemente se sentia “ligado na tomada” ou como se “tivesse um motorzinho dentro de você”?

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPIA OU SE INTROMETIA MUITAS VEZES

Você falava ou interrompia os outros quando estes estavam falando, sem esperar que tivessem terminado? Frequentemente?

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. ESCOLA

Esses sintomas eram percebidos no seu local de estudo? Você tinha dificuldades no seu local de estudo?

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

Esses sintomas eram percebidos no seu local de trabalho? Você tinha problemas no trabalho?

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

Esses sintomas eram percebidos em casa? Você tinha problemas em casa?

0) Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Idade de início entre os 7 anos e os 12 anos de idade;

0) Ausentes 1) Presentes

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

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

4) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE
K-SADS – Folha de resposta - (DSM-IV)
– PASSADO -**

Nome do paciente:

Número:

A) DESATENÇÃO

A1. 0) Ausente 1) Presente

A2. 0) Ausente 1) Presente

A3. 0) Ausente 1) Presente

A4. 0) Ausente 1) Presente

A5. 0) Ausente 1) Presente

A6. 0) Ausente 1) Presente

A7. 0) Ausente 1) Presente

A8. 0) Ausente 1) Presente

A9. 0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE

B1. 0) Ausente 1) Presente

B2. 0) Ausente 1) Presente

B3. 0) Ausente 1) Presente

B4. 0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. 0) Ausente 1) Presente

B6. 0) Ausente 1) Presente

B7. 0) Ausente 1) Presente

B8. 0) Ausente 1) Presente

B9. 0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. 0) Ausente 1) Presente

C2. 0) Ausente 1) Presente

C3. 0) Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Idade de início antes os 7 anos e os 12 anos de idade;

0) Ausentes 1) Presentes

2) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9) 0)

Ausentes 1) Presentes

OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

4) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento

2) Hiperativo

3) Combinado

ANEXO D – Termo de consentimento assinado por todos os participantes do estudo

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

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

Prezado(a) Senhor(a):

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

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

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

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

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

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

Paciente

Responsável

Pesquisador