

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**



TESE DE DOUTORADO

**VALIDADE DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE EM ADULTOS E SEUS EFEITOS NA
PREVALÊNCIA**

EDUARDO SCHNEIDER VITOLA

PORTO ALEGRE

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

Tese de Doutorado

**VALIDADE DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE EM ADULTOS E SEUS EFEITOS NA
PREVALÊNCIA**

EDUARDO SCHNEIDER VITOLA

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet

Porto Alegre, Brasil, maio de 2019

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Vitola, Eduardo Schneider
VALIDADE DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO TRANSTORNO
DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE EM ADULTOS E
SEUS EFEITOS NA PREVALÊNCIA / Eduardo Schneider
Vitola. -- 2019.
111 f.
Orientador: Eugenio Horacio Grevet.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Transtorno do Déficit de Atenção com
Hiperatividade. 2. Diagnóstico Diferencial. 3.
Classificação. 4. Fatores de Risco. 5. Genética. I.
Grevet, Eugenio Horacio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A todo o nosso grupo de pesquisa, pelo trabalho coletivo instigante de lidar com todos os dados e conceitos, tentando fazer com que eles “falem” com a gente, permitindo entender tantos enigmas e padrões que o campo do TDAH traz de forma tão peculiar.

Em particular aos amigos Breda, Stefânia e Salgado, colegas de doutorado. Ao Breda um agradecimento especial pelo trabalho quase conjunto que fizemos ao terminar as duas teses.

Ao pessoal da genética que trabalhou realmente muito para que os escores poligênicos ficassem dentro do melhor padrão que se poderia ter.

Aos integrantes da banca que se dispuseram a esse trabalho que é tão importante para amadurecimento do aluno que se forma.

A CAPES que foi apoiadora desse trabalho e ao pessoal da Coorte de Pelotas pela parceria que já rendeu bons artigos.

Gostaria de agradecer particularmente ao Eugenio pela segurança ao orientar, sabendo definir muito bem quando deveria dar corda aos meus devaneios em forma de análises dos dados, mas também sabendo me trazer de volta ao fio da meada dos nossos artigos quando necessário. Minha presença no grupo hoje se deve a ele, que confiou que eu podia fazer coisas que à época eu não confiava que poderia fazer.

Ao meu pai, e na figura dele os demais médicos da família, meu padrinho, minha tia, meu irmão e minha cunhada (incluo minha irmã também, que é psicóloga), por ter me transmitido a ética da medicina, não no sentido moral, mas no sentido de “aquilo em que se habita”, uma posição subjetiva. A minha mãe e a grande família dela, nossa família, por todo o afeto que nos mantém.

E por fim, e no nível mais íntimo que posso pensar, gostaria de agradecer aos meus queridos Karin e Marcelo simplesmente por serem quem eles são e por existirem ao meu lado.

Muitas vezes se diz que o doutorado afasta o aluno da convivência com as pessoas mais próximas. No meu caso ele me proporcionou muitos “dias úteis” de convivência com meu filho Marcelo, quando eu trabalhava em casa, no lugar de estar na rua.

Ao Eugenio, a Karin e ao meu analista Robson, autodenominados, e eu concordo com eles, salvadores de uma alma que andava meio desgarrada (OK, eu acho que meu analista nunca disse isso, mas aposto que ele deve ter pensado!).

RESUMO

Os critérios diagnósticos para o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) não foram testados em adultos nos ensaios de campo realizados para embasar sua formulação e publicação no DSM-IV, ainda assim, a soma dos resultados de diversos estudos biológicos e fenotípicos demonstrou que esses critérios transmitiam um construto válido do TDAH em adultos. Por sua vez, os critérios diagnósticos do DSM-5 para aplicação nessa população, apesar das importantes modificações pelas quais passaram, foram muito pouco avaliados até o presente. No primeiro estudo desta tese, testamos a validade de construto dos critérios diagnósticos do TDAH do DSM-5 e estimamos a prevalência de indivíduos com todos os critérios na população adulta. A validade da categoria principal do TDAH foi testada por meio da comparação de elementos avaliados em indivíduos sem TDAH da mesma amostra, e em indivíduos com TDAH de outras amostras. Os elementos testados foram: a) padrão de características clínicas e de comorbidades; b) estrutura fatorial dos sintomas; c) padrão da associação de cada sintoma com prejuízo clínico; d) acurácia do ponto de corte de cinco sintomas para estabelecer o diagnóstico. A categoria principal do DSM-5 demonstrou ser válida, apresentando perfil de comorbidades claramente distinto em relação ao perfil dos indivíduos sem TDAH. Essa categoria também apresentou prevalência e estrutura fatorial semelhantes às encontradas para o TDAH em outras amostras. Os sintomas da categoria principal do TDAH se associaram a prejuízo, e essa associação não foi explicada somente pela presença das comorbidades. No segundo estudo, avaliamos a validade convergente dos “Outros TDAH Especificados” (OS-ADHD) com a categoria principal do TDAH. Três apresentações de OS-ADHD foram observadas na população da coorte: a) uma apresentação em indivíduos que não endossaram a idade de início na infância; b) outra em indivíduos com sintomas subliminares; e c) uma terceira naqueles que não endossaram o critério de pervasividade. Apenas o “OS-ADHD sem o critério idade de início” mostrou-se convergente com a categoria principal do TDAH, pois ambos apresentavam semelhantes perfis clínicos, padrões de comorbidades, invariância de suas estruturas fatoriais, relação de sintomas com as

comorbidades, assim como médias do escore de risco poligênico. A prevalência do TDAH encontrada foi de 2,1% quando todos os critérios estavam presentes, de 4,2% para o “Outro TDAH Especificado” sem o critério de idade de início, e de 6,3% para o total das formas válidas. Quando consideramos apenas os casos graves, observamos, respectivamente, prevalências de 1,1%, 1,8% e 2,9%.

Palavras-chave: TDAH, validação, DSM-5, escore de risco poligênico, população.

ABSTRACT

The diagnostic criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults were not tested in field trials for DSM-IV. In spite of this, several biological and phenotypic studies demonstrated that DSM-IV criteria conveyed a valid construct of ADHD for this population. On the other hand, despite presenting important modifications in terms of diagnostic criteria for adults, the DSM-5 criteria remain poorly tested. In the first study of this thesis, we tested the construct validity of the DSM-5 ADHD diagnostic criteria and estimated the resulting prevalence of individuals with full criteria in the adult population. The validity of full criteria ADHD was tested by comparing the features measured in non-ADHD individuals from the same sample, and by comparing these features with results from other samples of adults with ADHD. We tested a) the pattern of clinical characteristics and comorbidities; b) factorial structure; c) the pattern of associations of each symptom to impairment; and d) accuracy of the five symptoms cut-off to diagnose ADHD. Full criteria ADHD demonstrated to be valid, first, because it had a different pattern of comorbidities when compared to the pattern of the non-ADHD subjects. Second, full criteria ADHD had the same factor structure and prevalence rates of the disorder found in other samples. Finally, ADHD symptoms were predictive of impairment independently from the presence of comorbidities. In the second study, we evaluated the convergent validity of Other Specified ADHD presentations (OS-ADHD) with their full criteria validated counterpart. Three persisting and impairing OS-ADHD presentations were observed in the cohort: a) one presentation of individuals not endorsing the age-of-onset in childhood; b) a second presentation of individuals with subthreshold symptoms; and c) a third presentation of those not endorsing the pervasiveness criterion. Only the “OS-ADHD without the age-of-onset criterion” proved to be convergent with the full criteria presentation since both presented similar environmental risk factors, factorial symptoms structure, pattern of comorbidities, as well as similar ADHD polygenic risk scores. The prevalence found was 2.1% for the full criteria ADHD; 4.2% for Other ADHD without positive age-of-onset criterion, and 6.3% when taking together all valid

ADHD presentations. When considering only severe cases, the prevalences obtained were 1.1%, 1.8% and 2.9%, respectively.

Key words: ADHD, validity, DSM-5, polygenic risk score, population.

SUMÁRIO

1	ABREVIATURAS E SIGLAS	10
2	INTRODUÇÃO	11
2.1	O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade	11
2.2	O TDAH na vida adulta	12
2.3	Critérios do DSM-5 para o diagnóstico do TDAH em adultos	13
2.4	Propriedades psicométricas dos critérios diagnósticos do TDAH em adultos	15
2.5	Prevalência das diferentes apresentações do TDAH na população.....	18
2.6	As apresentações denominadas “Outros TDAH Especificados”	19
3	JUSTIFICATIVAS	25
4	OBJETIVOS	26
4.1	Objetivo Geral	26
4.2	Objetivos Específicos	26
5	HIPÓTESES	27
6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
7	ARTIGO #1	30
8	ARTIGO #2	59
9	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
10	REFERÊNCIAS	94
11	ANEXOS	100

ABREVIATURAS E SIGLAS

APA – Associação Psiquiátrica Americana

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição

CID-11 – Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição

DSM-III – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3th edição

DSM-III-R - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3th ed. – rev.

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4th edição

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5th edição

GWAS - Estudo de associação “genome-wide” (*genome-wide association study*)

OS-ADHD - Outro TDAH Especificado (*Other Specified ADHD*)

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

OMS – Organização Mundial da Saúde

2 INTRODUÇÃO

2.1 O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por um padrão persistente de sintomas, de desatenção, hiperatividade e impulsividade, presente em múltiplos contextos da experiência cotidiana do indivíduo (APA, 1994, 2013, WHO, 1992, 2018). Apesar dos sintomas de TDAH serem sutis e passarem muitas vezes despercebidos por seus portadores, eles acarretam inúmeros prejuízos ao longo da vida em termos acadêmicos, laborais e das relações interpessoais (FARAONE et al., 2015).

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo múltiplas interações entre fatores genéticos e ambientais (FARAONE; LARSSON, 2019; PALLADINO et al., 2019). Entre os fatores ambientais conhecidos associados ao TDAH encontramos o uso de álcool e tabaco pela mãe durante a gestação dos afetados, o baixo peso ao nascer, o nascimento prematuro, crescer em ambientes desorganizados e a exposição a sérias privações na infância (CORTESE; COGHILL, 2018; PALLADINO et al., 2019). Entretanto, somente a associação com o nascimento prematuro se mantém significativa quando análises para detectar confundidores são aplicadas (THAPAR AND COOPER, 2016).

O transtorno apresenta herdabilidade estimada em torno de 70% em amostras de adultos (BRIKELL; KUJA-HALKOLA; LARSSON, 2015). Variantes genéticas raras que foram encontradas em maior frequência em sujeitos com TDAH explicam somente 0,2% da herdabilidade. Ainda, os estudos de gene candidato identificaram em torno de 10 variações genéticas relacionadas ao TDAH (HAWI et al., 2015). Quanto aos estudos de associação “*genome-wide*” (GWAS), muito se espera de seus resultados, mas somente agora o tamanho das amostras coletadas permitiu que os primeiros 11 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) fossem identificados (CORTESE; COGHILL, 2018). Por fim, a partir das medidas associação dos diferentes SNPs com o TDAH podemos chegar a escores de risco poligênico geral para o TDAH (DEMONTIS et al., 2019). Estratégias preditivas que

utilizam aprendizado de máquina para a análise desses dados genéticos, acrescentados aos dados fenotípicos, estão sendo utilizados para melhorar a acurácia do diagnóstico clínico, assim como prever o curso e a resposta ao tratamento (FUSAR-POLI et al., 2019).

A prevalência do TDAH em crianças e adolescentes é estimada em ao redor de 5% (POLANCZYK et al., 2007), enquanto que em adultos ela fica entre 1% e 4,4% (BITTER et al., 2010; FAYYAD et al., 2007; KESSLER et al., 2006; KOOIJ et al., 2005; MICHIELSEN et al., 2012; TUITHOF et al., 2014). Duas meta-análises de dados populacionais estimaram a prevalência do TDAH em adultos que foram diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV entre 2,5% e 5% (SIMON et al., 2009; WILLCUTT, 2012). Apenas um estudo avaliou a prevalência do TDAH em adultos diagnosticados segundo os critérios do DSM-5, estimando-a em 3,5% (MATTE et al., 2015a).

2.2 O TDAH ao longo da vida

Os estudos de seguimento que avaliaram o TDAH ao longo da vida observaram um declínio no número de sintomas nas três dimensões com o passar da idade. Estima-se uma redução de 70% nos sintomas de hiperatividade, de 50% nos sintomas de impulsividade, e de 40% nos sintomas de desatenção, ocorrendo remissão do TDAH em uma parcela considerável da população no final da adolescência (BIEDERMAN; MICK; FARAONE, 2000). Ao redor de 60% dos indivíduos com TDAH na infância manterão o transtorno ao longo da vida adulta (BIEDERMAN; FARAONE, 2004; FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006; MANNUZZA et al., 1998; WEISS et al., 1979).

Dentre os fatores preditores de persistência encontram-se o transtorno oppositor desafiante e o transtorno de conduta e a presença de múltiplos transtornos de ansiedade (BIEDERMAN et al., 2011; CAYE et al., 2016; KLEIN et al., 2012). Resultados de estudos de seguimento de pacientes diagnosticados na idade adulta mostraram que o declínio dos sintomas também pode ocorrer no adulto e que em 30% dos casos ocorre remissão do TDAH (KARAM et al., 2015; EDVINSSON AND EKSELIUS, 2017).

Além disso, outras discrepâncias podem ser observadas na apresentação do TDAH quando comparados os dados de amostras de crianças e de adultos.

Por exemplo, amostras clínicas de crianças têm uma proporção de seis meninos para cada menina avaliada, enquanto em adultos a razão costuma ser mais equilibrada (GAUB; CARLSON, 1997; GRAETZ; SAWYER; BAGHURST, 2005; GREVET et al., 2006), ou, inclusive, haver um predomínio de mulheres, o que foi descrito em amostras populacionais dos Estados Unidos, Holanda e Brasil (GAUB; CARLSON, 1997; GRAETZ; SAWYER; BAGHURST, 2005; KOOIJ et al., 2005; MATTE et al., 2015a). Ainda, resultados de estudos recentes demonstraram que o início do TDAH não só podia ocorrer na adolescência (KIELING et al., 2010), mas também na vida adulta (MOFFITT et al., 2015), dando indícios que as duas populações podem ser diferentes e que o grupo de indivíduos com TDAH na idade adulta não seja constituído apenas de indivíduos com TDAH persistente (KARAM et al., 2015).

As diferenças descritas acima são relevantes porque tornam difícil a transposição direta de resultados obtidos em crianças para a população adulta (KARAM et al., 2015). A evidenciação dessas diferenças fez surgir a percepção que mudanças seriam necessárias nos critérios do DSM-5. Posteriormente, os critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018), também foram estruturados em consonância com as modificações propostas pela Associação Americana de Psiquiatria (DOERNBERG AND HOLLANDER, 2016).

2.3 Critérios do DSM-5 para o diagnóstico do TDAH em adultos

O DSM-5 trouxe importantes mudanças conceituais para o TDAH, principalmente as adaptações propostas para os critérios diagnósticos a serem utilizados na população adulta (MATTE et al., 2015a). Essas mudanças implicaram em adaptações no que se refere à operacionalização do processo diagnóstico, sendo que pela primeira vez na história um sistema classificatório apresentou critérios específicos para se diagnosticar TDAH nesta faixa etária (APA, 2013).

As principais modificações podem ser resumidas nos seguintes pontos:

- 1 adequação da caracterização e descrição dos sintomas para contextos da vida adulta (critério A);

- 2 diminuição do limiar de sintomas por dimensão, passando de seis em nove, para cinco em nove (critério A);
- 3 ampliação da idade de início máxima para o surgimento do transtorno, dos sete anos no DSM-IV para os doze anos no DSM-5 (critério B);
- 4 mudança na definição de pervasividade, não exigindo a presença de prejuízo em todos os contextos em que os sintomas estão presentes (critério C);
- 5 mudança na definição de prejuízo, que antes exigia que os sintomas fossem causa de um “*comprometimento clínico importante*”, e passou a exigir que eles “*interfiram no funcionamento*”, apesar de não explicitar como essa alteração deve influenciar na operacionalização da avaliação do prejuízo (critério D);
- 6 limitação do número de patologias psiquiátricas que impediam o diagnóstico, que no DSM-IV era vedado na presença de esquizofrenia (e outras psicoses) e de transtornos globais do desenvolvimento, e no DSM-5 passou a ser vedado apenas na presença de psicoses (critério E).

Fortes críticas foram feitas, tanto por *experts*, quanto por entidades civis, em relação à provável explosão na prevalência e, conseqüentemente, no número de prescrições desnecessárias de estimulantes causados pelo afrouxamento dos critérios causados pela diminuição do número de sintomas e a extensão da idade mínima de início para os 12 anos de idade (WAKEFIELD, 2015). Corroborando com esses temores, um estudo populacional de nosso grupo demonstrou que ocorre um aumento de 27% na prevalência de TDAH quando são aplicados os critérios do DSM-5 no lugar da aplicação dos critérios do DSM-IV (MATTE et al., 2015a). Estudos clínicos também demonstraram que um maior número de indivíduos é diagnosticado quando os critérios do DSM-5 são utilizados em vez dos critérios do DSM-IV (MATTE et al., 2013; CHANDRA et al., 2016)

Além disso, outro ponto que ainda suscita debates importantes é quanto à operacionalização da caracterização do prejuízo funcional, fundamental no diagnóstico do transtorno, mas que é só vagamente descrito no critério D do DSM. Melhorar a precisão da avaliação do prejuízo poderia ajudar a melhorar o

processo de diferenciação entre indivíduos com sintomas, daqueles indivíduos com o TDAH propriamente dito (HARTUNG et al., 2016). Inclusive, esta caracterização superficial do prejuízo é uma das razões apontadas para desacreditar as estimativas de prevalência em estudos epidemiológicos (WAKEFIELD, 2015).

Ainda, em adultos a determinação retrospectiva da idade de início do transtorno antes dos doze anos de idade é uma prática amplamente aceita, mas vem sendo seriamente criticada. Os estudos existentes sobre sua validade demonstraram que a lembrança da infância apresenta baixa acurácia (BREDA et al., estudo em fase de publicação), mesmo quando se dispõe de informações de colaterais que conviveram intimamente com o indivíduo na infância (BREDA et al., 2016).

Tendo em vista os problemas acima elencados, estudos adicionais são necessários para determinar a acurácia com que os critérios diagnósticos de TDAH do DSM-5 captam este fenótipo, para que, uma vez comprovada a sua validade, tenhamos estimativas mais confiáveis de sua prevalência.

2.4 Propriedades psicométricas dos critérios diagnósticos de TDAH em adultos

Ainda existem pontos críticos a serem testados para determinar a validade dos critérios diagnósticos de TDAH em adultos do DSM-5. Por exemplo, a lista dos sintomas que definem a síndrome de desatenção, hiperatividade e impulsividade permanece inalterada desde que foi depurada a partir de uma lista maior de sintomas, provenientes dos manuais diagnósticos disponíveis na segunda metade do século XX (DSM-III, DSM-III-R, CID-10). Estes sintomas foram testados somente em estudos de campo levados a cabo com crianças e adolescentes, em estudos prévios à publicação do DSM-IV (LAHEY et al., 1994). Além disso, diferentemente do que ocorre com o transtorno depressivo maior, onde ou a tristeza ou a anedonia são sintomas impreteríveis para se estabelecer o diagnóstico (APA, 2013), no TDAH diferentes sintomas têm o mesmo peso, independentemente de sua importância no diagnóstico.

Análises da estrutura dos sintomas presentes no DSM-IV por modelos latentes demonstraram que o melhor modelo explicativo para os sintomas era o

hierárquico bi-fatorial (GOMEZ; VANCEA; GOMEZ, 2013; MORIN et al., 2016). Estes modelos levam em conta tanto a correlação entre cada sintoma com os demais 18 sintomas (fator geral), quanto à correlação de cada sintoma com outros sintomas do mesmo fator (fator específico) (GOMEZ et al., 2013). Entretanto, quando se compara o resultado das análises latentes obtidas de amostras constituídas por adultos jovens ou por adultos mais velhos, observa-se que em ambas existe um fator geral, que agrupa os 18 sintomas do DSM, mas no caso dos fatores específicos existem dois na amostra jovem (que correspondem às dimensões de desatenção e hiperatividade/impulsividade) e três na amostra de adultos mais velhos (desatenção, hiperatividade e impulsividade separadamente).

Portanto, os sintomas de desatenção se agrupam em um fator específico único nestas duas amostras. Já os sintomas de hiperatividade e impulsividade se agrupam em um fator específico único na amostra de indivíduos mais jovens, enquanto que na amostra de indivíduos mais velhos ocorre uma separação em dois grupos, um para os sintomas de hiperatividade e outro para os de impulsividade (GOMEZ et al., 2013; MORIN et al., 2016).

Apesar de sintomas de hiperatividade e impulsividade se agruparem em um ou dois fatores específicos, os fenômenos mentais e comportamentais que eles explicam são bastante diferentes entre si. Somente o sintoma “falar em demasia” poderia ser considerado um elemento híbrido, ou um sintoma cuja qualidade psicopatológica ainda é mal definida. Este sintoma é considerado pelo DSM um sintoma de hiperatividade, entretanto análises latentes demonstraram que este sintoma seria mais bem classificado se considerado um sintoma de impulsividade, como já o faz a CID-10 (CACI et al., 2016; WHO, 1992).

Apenas um estudo avaliou a estrutura latente dos sintomas de TDAH em adultos jovens diagnosticados pelos critérios do DSM-5 (MATTE et al, 2015a). Esse estudo replicou os resultados obtidos de uma amostra de adultos jovens diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV (GOMEZ et al., 2013; MORIN et al., 2016). Os dois estudos demonstraram que o melhor modelo apresenta um fator geral e dois fatores específicos (desatenção e hiperatividade/impulsividade).

Estudos testando os critérios do DSM-IV e do DSM-5 demonstraram que era possível ranquear os sintomas de acordo com o tamanho de sua associação

com o prejuízo (MOTTA & SCHACHAR, 2000, MATTE et al., 2015a, 2015b). A avaliação do desempenho em prever o prejuízo clínico dos 22 sintomas de TDAH propostos inicialmente pela força-tarefa do DSM-5 (nove de desatenção, seis de hiperatividade, três de impulsividade e quatro sintomas adicionais de impulsividade) (ver Tabela 3) em uma amostra clínica de 68 pacientes adultos diagnosticados com TDAH e 65 controles, demonstrou que a adição dos novos critérios de impulsividade não melhorou a acurácia para identificar indivíduos com prejuízo (MATTE et al., 2015b). Considerando-se a lista de 22 sintomas proposta, os que melhor predisseram prejuízo foram oito sintomas de desatenção (todos exceto “extraviar pertences”), um de hiperatividade (“inquietação”), e um sintoma da nova lista de sintomas de impulsividade (“desconfortável em fazer as coisas lentamente”). Quando este efeito era calculado controlando-se para a presença concomitante dos outros sintomas, por uma análise multivariada, apenas três sintomas mantiveram-se preditores de prejuízo: “facilmente distraído”; “evita atividades que exijam esforço mental”; e “desorganização”.

O mesmo tipo de análise foi feito para testar a validade convergente dos sintomas para o diagnóstico de TDAH e divergente do diagnóstico das comorbidades. Nesse estudo, os autores avaliaram os sintomas do TDAH que se associaram com comorbidades, e menos de 30% das associações foi estatisticamente significativo, mostrando que os sintomas eram relativamente específicos para o diagnóstico de TDAH.

Uma avaliação do ponto de corte mais adequado no número mínimo de sintomas que define a presença de desatenção e hiperatividade/impulsividade (critério A) em adultos foi realizada em uma amostra populacional e resultou na escolha de cinco sintomas de desatenção (sensibilidade de 73,4% e especificidade de 49,8%, AUC 0,658) e quatro de hiperatividade (sensibilidade de 54,2% e especificidade 61,4%) (MATTE et al., 2015a). Com relação ao melhor ponto de corte para prever prejuízo, o número mínimo de sintomas da dimensão de desatenção foi de cinco sintomas, enquanto para a dimensão de hiperatividade/impulsividade foi de três sintomas, na amostra clínica (MATTE et al., 2015b).

Os mesmos critérios foram testados em uma amostra populacional, demonstrou-se que dentre os sintomas que melhor predizem o prejuízo, quatro

eram de desatenção (“facilmente distraído”, “dificuldade em manter a atenção”, “desorganização”, e “parece não escutar”), e apenas um de hiperatividade (“levanta da cadeira”) (MATTE et al., 2015a). Além disso, esse mesmo estudo apontou que sete sintomas predizem prejuízo de forma independente, sendo cinco de desatenção (“erros por descuido”, “dificuldade em manter a atenção”, “desorganização”, “perde objetos” e “facilmente distraído”) e dois de hiperatividade (“levanta da cadeira” e “movido a todo vapor”).

Os perfis clínicos e o padrão de comorbidades também são parâmetros importantes na caracterização do construto. O TDAH em adultos apresenta altas taxas de comorbidades com uma série de transtornos, entre eles citamos alguns, como os transtornos do humor, de ansiedade, por uso de álcool e substâncias, e de personalidade antissocial (KESSLER et al., 2014). Quanto ao perfil clínico, no adulto observa-se uma queda do número de sintomas de hiperatividade com relação a este número em crianças, e as apresentações mais frequentes são a predominantemente desatenta e a combinada, com taxas baixas da apresentação hiperativa (WILLCUTT, 2012). Por fim, um número maior de transtornos internalizantes foi encontrado em comorbidade com o TDAH em pacientes diagnosticados pelos critérios do DSM-5 do que em pacientes diagnosticados pelos critérios do DSM-IV (MATTE et al., 2015a)

2.5 Prevalência das diferentes apresentações de TDAH na população

No que diz respeito à estabilidade da prevalência ao longo dos últimos anos, alguns estudos apontam para a ocorrência de um crescimento na procura por atendimento médico para o transtorno (SAYAL et al., 2018). Por exemplo, um estudo de adultos da Suécia mostrou um aumento no número de diagnósticos, de 0,58 por 1000 indivíduos no ano de 2006, para 3,54 por 1000 indivíduos no ano de 2011 (POLYZOI et al., 2018). Outro estudo avaliou a diferença na prevalência do TDAH em adultos entre 18 e 64 anos de idade, entre os anos de 2007 e 2012, na amostra da U.S. National Health Interview Survey, mostrando que esta passou de 3,41% em 2007 para 4,25% em 2012 (LONDON; LANDES, 2019). Este estudo também demonstrou que a diferença entre as taxas de prevalência entre gêneros caiu entre as duas avaliações (LONDON; LANDES, 2019). O resultado deste tipo

de estudo reflete bem o fenômeno da crescente identificação do TDAH e da procura de tratamento (SAYAL et al., 2018).

No que tange à prevalência estimada através de estudos populacionais, algumas diferenças entre as taxas publicadas em diferentes estudos foram identificadas, mas demonstrou-se que estas diferenças provavelmente refletem problemas metodológicos e não um aumento propriamente dito na prevalência do TDAH (POLANCZYK et al., 2014). Dentre estes problemas, destacam-se o uso de diferentes critérios diagnósticos, o tipo de informante, e a utilização ou não do critério de prejuízo. As taxas de prevalência do TDAH tendem a extrapolar os valores esperados quando dados pouco confiáveis são utilizados para se estabelecer a prevalência (por exemplo, perguntar por contato telefônico a uma mãe se seu filho alguma vez foi diagnosticado com TDAH), ou quando não é aplicada a totalidade dos critérios diagnósticos (SAYAL et al., 2018; CORTESE AND COGHILL, 2018).

A primeira avaliação das propriedades psicométricas dos critérios diagnósticos do DSM-5 em amostra populacional composta de adultos jovens demonstrou que, apesar de apresentar propriedades estruturais latentes semelhantes às do DSM-IV, a aplicação dos critérios do DSM-5 obtinha taxas de prevalência 30% mais elevadas do que ao serem aplicados, na mesma amostra, os critérios do DSM-IV (MATTE et al., 2015). Entretanto, em números absolutos, este aumento não extrapolava a estimativa média da prevalência de TDAH em adultos diagnosticados conforme os critérios do DSM-IV em diferentes populações ao redor do mundo (FAYYAD et al., 2007; POLANCZYK et al., 2007).

2.6 As apresentações denominadas “Outros TDAH Especificados”

O DSM-5 trouxe mudanças na denominação e na forma de classificar as formas frustras ou apresentações incompletas, que anteriormente eram denominadas “TDAH Sem Outra Especificação” (DSM-IV). Essa mudança ocorreu para permitir que um nome informativo fosse atribuído, assim, logo depois do termo “Outro TDAH Especificado” deve-se apor, por exemplo, “com menos sintomas do que o requerido” ou “subliminar”. A escolha do rótulo ficou a critério

de quem realiza o processo diagnóstico, obviamente devendo este rótulo definir uma exceção ao conjunto dos critérios da categoria principal que não seja contrária aos critérios da categoria do “Outro TDAH Especificado”. Entre estes critérios, apresentados na forma de texto sem itens, destacamos os sintomas característicos e o prejuízo, que devem estar sempre presentes. O texto os apresenta nessa forma:

*“apresentações em que **sintomas característicos do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade** que **causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento**_social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo predominam, **mas não satisfazem todos os critérios para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**”* (DSM-5; APA, 2013; grifo nosso)

Aquele que realiza o diagnóstico ainda pode valer-se da categoria “TDAH Não Especificado”, caso opte por não especificar a razão pela qual os critérios da categoria principal não foram satisfeitos, ou quando ainda não foram colhidas todas as informações necessárias para definir ou especificar o diagnóstico.

Quanto à validação das formas frustras ou incompletas, poucos estudos foram realizados, sendo que a grande maioria deles utilizou os critérios do DSM-IV (CHANDRA et al, 2016). Da mesma forma, não foram realizados estudos de prevalência após um mapeamento das formas possíveis de TDAH. Um estudo mostrou que adultos que referiram início dos sintomas entre sete e 43 anos de idade e que apresentavam todos os critérios para o TDAH, com exceção do critério de idade de início (DSM-IV), eram semelhantes do ponto de vista da caracterização clínica e da segregação familiar (FARAONE et al., 2006). Este mesmo estudo, que reforçou a validade da apresentação sem a posituação do critério de idade de início, não validou a forma com sintomas subliminares, pois os indivíduos desse grupo não apresentavam segregação familiar. Posteriormente à publicação do DSM-5, os novos critérios foram aplicados em um estudo do mesmo grupo, e os resultados foram semelhantes, apontando para a validação da

apresentação do TDAH “com idade de início após os 12 anos de idade” (CHANDRA et al., 2016) .

Um estudo em amostra populacional explorou a expressão latente dos sintomas e confirmou que adultos que referiram idade de início antes dos sete anos, entre oito e 12 anos, ou entre 13 e 18 anos apresentavam estruturas fatoriais semelhantes (PEYRE et al., 2014).

Resumindo, a apresentação de TDAH sem idade de início na infância mostrou-se válida em um estudo com os critérios do DSM-IV e em outro estudo com os critérios do DSM-5. Ainda, análises da estrutura fatorial reforçaram a validade da apresentação do TDAH sem idade de início antes dos 12 anos (MATTE et al., 2015a, PEYRE et al. 2014). Já a forma subliminar não apresentou segregação familiar, apesar de apresentar características clínicas semelhantes às aquelas encontradas nos indivíduos com o diagnóstico da categoria principal do TDAH.

Tabela 1 Critérios diagnósticos do DSM-IV para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (APA, 1994)

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 comportamentopositor 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 ocupacional.

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".

Tabela 2 Critérios diagnósticos do DSM-5 para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (APA, 2013)

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):

Nota: os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento opositor, desafio, hostilidade ou falha em compreender tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos ou mais), pelo menos cinco sintomas são necessários.

(1) Desatenção: seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta diretamente de forma negativa as atividades sociais e acadêmicas/ profissionais:

- (a) Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligência ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
- (b) Frequentemente tem dificuldade de sustentar a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
- (c) Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a fala de forma direta (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
- (d) Frequentemente não segue instruções e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
- (e) Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mal gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
- (f) Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental sustentado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
- (g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
- (h) Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos pode incluir pensamentos não relacionados).

(2) Hiperatividade e impulsividade: seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta diretamente de forma negativa as atividades sociais e acadêmicas/ profissionais:

- (a) Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
- (b) Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho, ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
- (c) Frequentemente corre ou escala em situações em que isso é inapropriado. (Nota: em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)
- (d) Frequentemente é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
- (e) Com frequência “não para”, agindo como se “movido a motor” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
- (f) Frequentemente fala demais.
- (g) Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
- (h) Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar numa fila).
- (i) Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

- B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.
- C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais contextos (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).
- D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional, ou reduzem sua qualidade.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno de humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Especificar:

314.01 (F90.2) Apresentação combinada: se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.

314.00 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta: se o Critério A1 (desatenção) é atendido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.

314.01 (F90.1) Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

Especificar se:

Em remissão parcial: quando todos os critérios foram preenchidos no passado, nem todos os critérios foram preenchidos nos últimos 6 meses e os sintomas ainda resultam em prejuízo no funcionamento social, acadêmico ou profissional.

Especificar gravidade atual:

Leve: poucos sintomas, se algum, estão presentes além daqueles necessários para fazer o diagnóstico, e os sintomas resultam em não mais do que pequenos prejuízos no funcionamento social ou profissional.

Moderada: sintomas ou prejuízo funcional entre “leve” e “grave” estão presentes.

Grave: muitos sintomas além daqueles necessários para fazer o diagnóstico estão presentes, ou vários sintomas particularmente graves estão presentes, ou os sintomas podem resultar em prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional.

Tabela 3 Sintomas de impulsividade que foram avaliados para possível inclusão no DSM-5

(j) Tem a tendência a **agir sem pensar**, como iniciar tarefas sem a adequada preparação ou evitar ler ou escutar as instruções. Pode falar sem considerar as possíveis consequências ou tomar decisões importantes no calor do momento, como comprar impulsivamente, abandonar um emprego repentinamente ou romper um relacionamento.

(k) É frequentemente **impaciente**, como demonstrado por sensações de inquietude quando espera por outros ou querendo mover-se mais rápido do que os demais, esperando pessoas para chegar a um ponto, acelerando quando dirige e cortando outros carros para ir mais rápido do que outros no trânsito.

(l) Sente-se **desconfortável fazendo coisas lentamente e sistematicamente** e com frequência se apressa em atividades ou tarefas.

(m) Acha **difícil resistir a tentações ou oportunidades**, mesmo se isso significa correr riscos. (Uma criança pega brinquedos de uma prateleira em uma loja ou brinca com objetos perigosos; adultos podem se comprometer em um relacionamento após um breve contato ou aceitam um emprego ou iniciam um negócio sem tomar as devidas precauções).

3 JUSTIFICATIVAS

Em 2013 foi publicada a 5ª edição do DSM, que trouxe modificações significativas nos critérios diagnósticos do TDAH em adultos. A validade de construto do TDAH em adultos necessita ser avaliada, e diversas alterações realizadas nos critérios não foram testadas em estudos de campo prévios à publicação do DSM-5. Entre essas modificações encontramos algumas que podem afetar a validade de construto da categoria principal de TDAH: 1) critérios com terminologia reformulada e adequação dos contextos dos sintomas para o processo de avaliação em adultos; 2) diminuição do número mínimo de sintomas a partir do qual cada uma das dimensões do TDAH é considerada presente; e 3) ampliação da idade limite para que se dê o início do transtorno. Também se faz necessário estimar novamente a prevalência a partir da aplicação dos novos critérios. Nesse sentido, justifica-se a realização do processo de validação e da estimativa da prevalência.

Além disso, poucos estudos avaliaram as formas “Sem Outra Especificação” (DSM-IV) do TDAH em adultos, e nenhum testou suas prevalências. No caso dos “Outros TDAH Especificados” (DSM-5), nem a validade, nem a prevalência dessas formas foram testadas. Entre os transtornos psiquiátricos, alguns deles, como os transtornos alimentares, apresentam prevalência maior de formas frustras ou atípicas do que a prevalência da categoria principal. Além disso, metade das consultas psiquiátricas envolvem avaliações de casos dessa natureza. O primeiro artigo que compõe a tese testa a validade do TDAH em adultos, assim como estima a sua prevalência. No segundo artigo foi testada a validade convergente de cada uma dessas “Outras formas de TDAH” com relação à categoria principal. Além disso, estimamos as prevalências daquelas apresentações que forem convergentes com o diagnóstico principal de TDAH. Assim, estudos futuros encontrarão categorias mais bem definidas e caracterizadas, permitindo que estas sejam testadas com relação à resposta aos tratamentos. Neste sentido, pensamos que se justifica a realização do processo de validação e da estimativa da prevalência dessas “Outras apresentações do TDAH” em adultos.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a validade do construto da categoria principal do TDAH em adultos conforme os critérios do DSM-5; e a validade convergente dos “Outros TDAH Especificados” com a categoria principal. Estimar a prevalência em adultos da categoria principal do TDAH e dos “Outros TDAH Especificados” que demonstrarem validade, em uma amostra populacional composta dos participantes da Coorte de Nascimento de Pelotas do ano de 1982 que foram avaliados no ano de 2012, aos seus 30 anos de idade.

4.2 Objetivos Específicos

- 1) Investigar a validade do construto da categoria principal do TDAH do DSM-5 em adultos através de: a) avaliação do padrão características clínicas e padrão de comorbidades característicos, e que se diferenciam do padrão observado em indivíduos sem TDAH; b) avaliação da associação dos sintomas com o prejuízo, controlado para a associação dos sintomas com as comorbidades; e c) avaliação da presença de estrutura fatorial representativa do TDAH.
- 2) Investigar a validade convergente dos “Outros TDAH Especificados” em adultos (DSM-5) com a categoria principal do TDAH através de: a) avaliação do padrão das características clínicas e no padrão de comorbidades b) avaliação do padrão de associação dos sintomas com o prejuízo, controlado para a associação dos sintomas com as comorbidades; c) avaliação da invariância entre a estrutura latente de cada “Outro TDAH Especificado” e a categoria principal; e d) pontuação no escore de risco poligênico;
- 3) Estimar a prevalência da categoria principal de TDAH em adultos.
- 4) Estimar a prevalência dos “Outros TDAH Especificados” em adultos.

5 HIPÓTESES

Artigo #1

H0: A categoria principal do TDAH em adultos **não preenche os critérios utilizados para a sua validação** demonstrando possuir características significativamente diferentes daquelas medidas em outros estudos em pacientes adultos com TDAH, ou possuir características semelhantes àquelas dos indivíduos sem TDAH da mesma amostra.

H1: A categoria principal do TDAH em adultos **preenche os critérios utilizados para a sua validação** demonstrando não possuir características significativamente diferentes daquelas medidas em outros estudos em pacientes adultos com TDAH, ou possuir características semelhantes àquelas dos indivíduos sem TDAH da mesma amostra.

Artigo #2

H0: Cada uma das categorias dos “Outros TDAH Especificados” em adultos, separadamente, **não preenche os critérios para sua validação** demonstrando não possuir características significativamente iguais àquelas medidas nos sujeitos diagnosticados pelos critérios da categoria principal de TDAH, no tocante às taxas dos fatores de risco e das características clínicas medidas na categoria principal; ou não possuir o padrão de comorbidades característicos da categoria principal; ou não possuir um padrão de associação dos sintomas com o prejuízo, controlado para a associação dos sintomas com as comorbidades, igual ao padrão encontrado na categoria principal, o qual demonstraria a validade divergente com relação a outros transtornos psiquiátricos da mesma forma que apresenta a categoria principal; ou demonstrando não ser invariante do ponto de vista da estrutura fatorial com relação à categoria principal; ou não possuir a mesma média no escore de risco poligênico.

H1: Cada uma das categorias dos “Outros TDAH Especificados” em adultos, separadamente, **preenche os critérios para sua validação** demonstrando possuir características significativamente iguais àquelas medidas nos sujeitos diagnosticados pelos critérios da categoria principal de TDAH, no tocante às taxas dos fatores de risco e das características clínicas medidas na categoria principal; e demonstrando possuir o padrão de comorbidades característicos da categoria principal; e demonstrando possuir um padrão de associação dos sintomas com o prejuízo, controlado para a associação dos sintomas com as comorbidades, igual ao padrão encontrado na categoria principal, o qual demonstraria a validade divergente com relação a outros transtornos psiquiátricos da mesma forma que apresenta a categoria principal; e demonstrando ser invariante do ponto de vista da estrutura fatorial com relação à categoria principal; e não possuir a mesma média no escore de risco poligênico.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa do estudo denominado Coorte de 1982 de Pelotas foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pelotas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e todos os dados coletados foram tornados anônimos.

7 ARTIGO #1

Artigo publicado no periódico **Psychological Medicine** 2017; 47(4):744-754

doi: 10.1017/S0033291716002853

Fator de Impacto (2018) = 5.641

TITLE

Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort

AUTHORS

Eduardo Schneider Vitola, MD, MSc¹; Claiton Henrique Dotto Bau, MD, PhD^{1,2}; Giovanni Abrahão Salum, MD, PhD^{1,3}; Luciana Quevedo, PhD⁴; Fernando Celso Barros, PhD⁴; Ricardo Tavares Pinheiro, PhD⁴; Christian Kieling, MD, PhD¹; Luis Augusto Rohde, MD, PhD^{1,3}; Eugenio Horacio Grevet, MD, PhD*¹

¹ADHD Out-patient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Post-Graduate Program in Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, São Paulo, Brazil

⁴Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Acknowledgments

This article is based on data from the "Pelotas Birth Cohort, 1982" study conducted by the Post-Graduate Program in Epidemiology at the Federal University of Pelotas, and was supported by the Wellcome Trust foundation from 2004 to 2013. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

Manuscript Word Count: 4,576

Abstract Word Count: 241

Disclosure

E.H.G. has been on the speakers' bureau on the Brazilian and International consultant board of Shire and received travel awards from Shire and Novartis to take part in scientific meetings over the last 3 years.

L. A. R. has received grant or research support from, served as a consultant to, and served on the speakers' bureau of Eli Lilly and Co., Janssen, Novartis and Shire. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by Dr. Rohde have received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies: Eli Lilly and Co., Janssen, Novartis, and Shire. Dr. Rohde has received travel grants from Shire to take part in the 2014 APA and 2015 WFADHD congresses. He has received royalties from Artmed Editora and Oxford University Press.

G. A. S. received a postdoctoral scholarship from Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Postgraduate Education (CAPES) and a Research Support Foundation from the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS).

C. K. is a Brazilian National Research Council (CNPq) level 2 researcher and receives research support from Brazilian public agencies CNPq, CAPES and FAPERGS, and authorship royalties from publishers ArtMed and Manole.

All other authors declare that they have no conflicts of interest.

***Corresponding Author**

Grevet EH, MD, PhD. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone: 55-51-3308.5624 (ehgrevet@gmail.com).

ABSTRACT

Background. There are still uncertainties on the psychometric validity of the DSM-5 ADHD criteria for its use in the adult population. We aim to describe the adult ADHD phenotype, to test the psychometric properties of the DSM-5 ADHD criteria, and to calculate the resulting prevalence in a population-based sample in their thirties.

Methods. A cross-sectional evaluation using the DSM-5 ADHD criteria was carried out in 3,574 individuals from the 1982 Pelotas Birth Cohort. Through receiver operator curve, latent and regression analyses, we obtained parameters on construct and discriminant validity. Still, prevalence rates were calculated for different sets of criteria.

Results. The latent analysis suggested that the adult ADHD phenotype is constituted mainly by inattentive symptoms. Also, inattention symptoms were the symptoms most associated with impairment. The best cut-off for diagnosis was four symptoms, but sensitivity and specificity for this cut-off was low. ADHD prevalence rates were 2.1% for DSM-5 ADHD criteria and 5.8% for ADHD disregarding age-of-onset criterion.

Conclusions: The bi-dimensional ADHD structure proposed by the DSM demonstrated both construct and discriminant validity problems when used in the adult population, since inattention is a much more relevant feature in the adult phenotype. The use of the DSM-5 criteria results in a higher prevalence of ADHD when compared to those obtained by DSM-IV, and prevalence would increase almost threefold when considering current ADHD syndrome. These findings suggest a need for further refinement of the criteria for its use in the adult population.

INTRODUCTION

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a dysfunctional pattern of inattention, hyperactivity, or impulsivity, leading to negative outcomes in social, academic and occupational contexts throughout one's life (APA, 2013; Barbaresi *et al.*, 2013; Dalsgaard *et al.*, 2015). Although the persistence of ADHD into adulthood has been well documented (Faraone *et al.*, 2015; Asherson *et al.*, 2016; Thapar and Cooper, 2016), uncertainties remain regarding how well current diagnostic criteria capture the complexity of the adult form of the disorder (WHO, 1992; Matte *et al.*, 2012; APA, 2013; Hartung *et al.*, 2016). Due to ADHD's broad definition, the most widely used set of criteria, in clinical and research settings, is the one from American Psychiatric Association's (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (APA, 2013; Thapar and Cooper, 2016). Studies testing the performance of different versions of DSM have shown that their psychometric and diagnostic properties may vary depending on the set of criteria used and on the socio-demographic characteristics of the assessed population (Polanczik *et al.*, 2007; Bauermeister *et al.*, 2010). Based on data demonstrating that ADHD can have its onset after the age of seven (Kieling *et al.*, 2010), and also on the age-dependent decline of symptoms (Faraone *et al.*, 2006), as well as the appropriateness of a lower threshold for adult diagnosis (Kooij *et al.*, 2005), DSM-5 brought a modified set of criteria presenting a lower five-symptom threshold for adults and an extended limit for the age of onset to twelve years (APA, 2013). Despite evident advances in terms of phenomenological description, concerns have been raised regarding how well these modifications reflect adult ADHD phenotype and what would be its effects on prevalence (Batstra and Frances, 2010).

In terms of symptom structure, the versions of DSM ADHD criteria have oscillated from single-dimensional structures to tri-dimensional structures comprised of inattention, hyperactivity and impulsivity symptoms (APA, 1980, 1987, 1994). In adults, Confirmatory Factor Analysis (CFA) of DSM-IV symptoms revealed a latent structure consisting of a general factor with two or three specific factors, with older individuals being prone to demonstrate separate hyperactivity and impulsivity (Gomez *et al.*, 2013; Morin *et al.*, 2013). For DSM-5, a latent

structure with one general and two specific factors was observed (Matte *et al.*, 2015). Regarding symptoms and impairment, studies in adults using DSM-IV and DSM-5 criteria demonstrated that symptoms from the inattentive dimension were the symptoms most associated with impairment in the adult population (Barkley *et al.*, 2008; Das *et al.*, 2012; Matte *et al.*, 2013; Matte *et al.*, 2015), with “difficulty sustaining attention”, “easily distracted” and “difficulty in organizing tasks” presenting the strongest association with impairment (Matte *et al.*, 2015). Furthermore, there is scarce and conflicting information regarding the relationship between ADHD symptoms and comorbidities, most likely as a result of differences in populations evaluated. In one population sample, DSM-IV ADHD symptoms demonstrated good discriminant validity, except for “difficulty to sustain attention” that was also associated with anxiety disorders (Kessler *et al.*, 2010). On the other hand, sixteen out of the eighteen symptoms from DSM-5 ADHD criteria were associated with both ADHD diagnosis and several comorbidities in a clinical sample (Matte *et al.*, 2015).

Regarding prevalence, studies applying the DSM-IV criteria observed rates ranging from 1.0% to 4.4% (Kooij *et al.*, 2005; Medina *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2006; Fayyad *et al.*, 2007; Bitter *et al.*, 2010, Michielsen *et al.*, 2012; Tuihof *et al.*, 2014), and two meta-analyses estimated the DSM-IV adult prevalence as 2.5% and 5.0% (Simon *et al.*, 2009; Willcutt, 2012). Recently, Matte *et al.* (2015) evaluated the impact in ADHD prevalence due to use of DSM-IV versus DSM-5 criteria in a cross-sectional evaluation of a population-based sample of young adults, demonstrating that when applying the DSM-5 criteria there was a 30% increase in prevalence from 2.8% to 3.5%. However, three recent follow-up studies have demonstrated that around 90% of adults with a current pervasive and impairing ADHD syndrome did not have childhood ADHD or childhood ADHD symptoms (Moffitt *et al.*, 2015; Caye *et al.*, 2016; Agnew-Blais *et al.*, 2016). Thus, the need for estimating the prevalence for adult ADHD without childhood onset criterion has gained clinical and epidemiological relevance, since the adult ADHD prevalence would increase considering those individuals. For example, there is an enormous discrepancy between the 3.5% rate for the full DSM-5 ADHD and the 12.5% rate for the DSM-5 ADHD when disregarding the age-of-onset criterion, both estimated in the same sample by Caye *et al.* (2016). These results have challenged the classical neurodevelopmental definition of ADHD, as well as the

validity of the age-of-onset (AoO) criterion. Thus, there is a need for further information on the prevalence of ADHD considering these two different ADHD definitions (Faraone and Biederman, 2016), in populations beyond late adolescence and early adulthood.

Taking into account this scenario, our study aims to extend the characterization of DSM-5 ADHD in a representative population-based sample of thirty-year-old individuals, in which the foremost changes in brain structure and functioning have occurred (Tao and Peterson, 2010; Cao et al., 2016). Our specific objectives are to assess: a) the best structural model for ADHD symptoms in this population (construct validity); b) the performance of specific ADHD symptoms and the best symptomatic cut-off in predicting impairment (construct and discriminant validity respectively); c) the specificity of DSM-5 ADHD symptoms to the disorder (discriminant validity); d) the prevalence rate of ADHD according to the DSM-5 criteria; e) variations in the ADHD prevalence rates, exploring modifications and deletions of some DSM-5 criteria with special attention to the age of onset during childhood criterion.

METHODS

Study design and sample

This is a cross-sectional study assessing 30-year-old adults from the 1982 Pelotas Birth Cohort Study. The cohort is comprised of all live born infants from the year 1982 ($n=5,914$) in Pelotas, a city of 330,000 inhabitants in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. From the original sample, 3,701 individuals were reassessed in 2012. These 3,701 individuals plus the 325 who died before 2012 represent a 68.1% retention rate ($n=4,026$). The present study was carried out with the 3,574 subjects screened for ADHD. The Institutional Review Board of the Federal University of Pelotas approved the study, and written informed consent was obtained from all subjects. For more information about the 1982 Pelotas Cohort Study, see Horta *et al.* (2015).

Psychiatric assessment

In face-to-face interviews, trained psychologists applied a diagnostic evaluation including ADHD screening to 3,574 individuals. This initial screening was based on the World Health Organization Adult ADHD Self-report Scale

(ASRS) (Kessler *et al.*, 2005) comprising four inattention items (“does not follow through”, “difficulty organizing tasks”, “forgetful”, and “reluctant to engage in mental tasks”), and two hyperactivity items (“fidgets” and “always on the go”). We adapted the wording of the instrument to reflect adult DSM-5 symptoms. The proposed ASRS cut-off of four symptoms demonstrated 68.7% sensitivity, 99.5% specificity and 97.9% accuracy to detect ADHD cases in an adult population (Kessler *et al.*, 2005). In order to achieve higher sensitivity, a cut-off of two symptoms was applied and those with less than two symptoms were considered negative for ADHD diagnosis.

Individuals positively screened (n=724; 20.3% of total sample) responded to the questions for the remaining DSM-5 ADHD symptoms and criteria (APA, 2013) through a structured interview (see Matte *et al.*, 2015). The interviews addressed the twelve lasting inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms not addressed by the initial screener (criterion A), and questions on the age of onset before the age of twelve (criterion B), symptom pervasiveness (criterion C), and impairment (criterion D).

The presence of a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity/impulsivity in the last six months was investigated. To assess age of onset, interviewers asked about the presence of several ADHD symptoms before the age of twelve (in previous waves, the 1982 Pelotas Birth Cohort did not collect information on ADHD). To assess symptom pervasiveness, subjects responded whether they had several symptoms interfering in at least two of three different settings - home, social and work/academic - in the last six months. To assess impairment, the following question was asked: “How much trouble have symptoms of inattention or hyperactivity/impulsivity caused in your life?”. Four possible answers were available for this question: “none”, “some”, “a lot” or “very much”. Criterion D was considered positive when individuals answered “a lot” or “very much”.

To assess frequently associated ADHD comorbidities, we applied modified modules for general anxiety disorder (GAD), social phobia, major depression (MD) and bipolar disorder (BD) based on the Portuguese version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Amorim, 2003). The MINI presents kappa values of 0.65–0.85 (sensitivity of 0.75–0.92 and a specificity of 0.90–0.99) for the Brazilian population at primary care settings (Marques & Zuardi, 2008).

Determining symptom factor structure

To determine the symptom factor structure, we performed a Confirmatory Factor Analysis (CFA) on the 18 DSM-5 ADHD symptoms to identify the underlying model that best fits the latent-factor structure, testing for the following: (1) one-factor (ADHD); (2) correlated two-factor (inattention and hyperactivity/impulsivity); (3) correlated three-factor (inattention, hyperactivity, impulsivity); (4) bifactor model with one general and two specific factors (inattention and hyperactivity/impulsivity); and (5) bifactor model with one general and three specific factors (inattention, hyperactivity, and impulsivity – a non-orthogonal model in which hyperactivity and impulsivity factors are allowed to correlate).

Evaluating the association between ADHD symptoms and clinical impairment

A three-step analysis was utilized to determine the individual ADHD symptoms most associated with moderate or severe impairment. The analysis was based on the methods used in studies by Kessler *et al.* (2010) and Matte *et al.* (2015).

In the first step, we performed a bivariate association analysis using χ^2 tests to assess the relationship between symptoms and clinical impairment. The eighteen DSM-5 symptoms were ranked using their respective unadjusted odds ratios. In the second step, a binary stepwise logistic regression model was performed, with impairment as the dependent variable and the eighteen ADHD symptoms as the independent variables, in order to identify symptoms independently associated with impairment after controlling for all other ADHD symptoms. Further analyses were performed since conventional stepwise regression analysis might select a suboptimal subset of symptoms associated with impairment due to minor differences in bivariate associations, we performed further analyses. In the third step, All Possible Subsets (APS) logistic regression analysis indicated the best set of symptoms predicting clinical impairment. APS analysis establishes all possible sets of symptoms associated with impairment when taking into account a pre-established maximum number of symptoms to be included per set (i.e., symptom or group of symptoms associated with impairment, with a maximum number of symptoms per set pre-established by binary stepwise logistic

regression). APS also ranks subsets according to their association with the outcome using χ^2 values as the ranking criterion.

Evaluating the association between ADHD symptoms and comorbidities

To assess whether DSM-5 ADHD symptoms are specific to ADHD or relate to other psychiatric disorders, we used a binary stepwise logistic regression model to identify which symptoms were independently associated with each of the comorbidities assessed after controlling for ADHD status and all other ADHD symptoms. Significant odds ratios for the associations between one symptom and comorbidities would suggest that the symptom is not specific for ADHD.

Evaluating the best symptom cut-off for diagnosis

In order to evaluate the best symptom cut-off, we tested for the minimum number of symptoms that allowed for the separation of those subjects with moderate or severe impairment from those with mild or no impairment due to ADHD symptoms using Receiver-Operating Characteristic (ROC) analysis. This analysis determines the best cut-off for inattention or hyperactivity/impulsivity dimensions taking into account the best balance between sensitivity and specificity. We also calculated Youden's J index using the formula $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$ (Ruopp *et al.*, 2008). Youden's J index provides a score ranging from 0 to 1 summarizing the performance of a diagnostic test. A value of zero indicates the test gives the same proportion of positive diagnosis in groups with and without disease. A value of one indicates a perfect diagnostic property without false positive or false negative results.

ADHD prevalence estimations

We calculated ADHD prevalence rates based on six different scenarios: (1) depending solely on different symptomatic thresholds for inattention and hyperactivity/impulsivity symptoms (criterion A); (2) different symptomatic thresholds plus the presence of ADHD symptoms before the age of twelve (criterion B); (3) different symptomatic thresholds plus the presence of symptoms in at least two contexts (criterion C); (4) different symptomatic thresholds plus moderate or severe impairment due to ADHD symptoms (criterion D); (5) for adult ADHD without considering childhood onset, applying criterion A + C + D, but

without applying criterion B (age of onset); and (6) for full DSM-5 adult ADHD. We also calculated DSM-5 current presentation rates for inattentive, hyperactive/impulsive and combined subtypes. We used the part of the total sample (3,369 of 3,574) comprising individuals who presented no missing data to calculate the rates for the sets of criteria described at the six items above.

DSM-5 ADHD prevalence was also estimated for the entire screened sample ($n=3,574$), including 87 individuals with missing data. For these individuals, it was still possible to impute ADHD status based on their six-symptom ASRS screener profile.

Performing and setting the statistical analyses

A significance level of 5% and two-tailed tests were used when appropriate. APS analysis was performed with R-project ('leaps' package) (R Core Team, 2013), ROC analysis with STATA (StataCorp., 2013), CFA with Mplus version 7.0 (Muthén and Muthén, 2012) and all others using IBM SPSS, version 18 (SPSS Inc., 2009).

RESULTS

Description of the sample

ADHD and non-ADHD groups did not differ in terms of skin color, years of schooling, or marital status. Women represented 67.1% of ADHD cases. This predominance of the female gender remained the same even when applying different symptom cut-offs ($p=0.95$). Subjects with ADHD presented significantly higher rates of all comorbid disorders evaluated (Table 1).

Assessing the factor structure of ADHD symptoms

The latent structure underlying the eighteen ADHD symptoms was best captured by the bifactor model with one general and three specific factors, showing marginally acceptable fit indexes (RMSEA 0.050, 90% CI 0.042–0.058; CFI 0.891; TLI 0.856; WRMR 1.164). A closer inspection of factor loadings and reliability indexes revealed that the general factor is mostly related to inattention symptoms.

The specific hyperactivity and impulsivity factors are also reliable for adults, but with lower impact on the general latent trait. (Supplementary material; Table S1).

Association between ADHD symptoms and clinical impairment

According to an unadjusted odds ratio rank, the five highest ranked symptoms associated with impairment were from the inattentive dimension. Of the eighteen ADHD symptoms, seven were independent predictors of impairment. Of these seven symptoms, five were from the inattentive dimension (“difficulty sustaining attention”, “does not seem to listen”, “does not follow through”, “reluctant to engage in mental tasks” and “loses things”), one was from the hyperactive dimension (“leaves seat”) and one was from the impulsivity dimension (“blurts out answers”). The APS analysis using a maximum of seven symptoms per subset revealed that five inattention symptoms (“does not seem to listen”, “does not follow through”, “loses things”, “easily distracted” and “forgetful”), and one hyperactivity/impulsivity symptom (“difficulty waiting his/her turn”) were present in all ten of the highest ranked subsets of symptoms that best predicted impairment (Table 2).

Association between ADHD symptoms and comorbidities

Five symptoms were independently associated with ADHD-related impairment but not with comorbidities: “difficulty sustaining attention”, “does not seem to listen”, “loses objects”, “leaves seat” and “blurts out answers”. Two symptoms were associated with both ADHD and comorbidities: “Does not follow through” with social phobia and GAD; “reluctant to engage in mental task” with BD and GAD. Still, two symptoms were independently associated with comorbidities but not with ADHD: “forgetful” with BD and “difficulty waiting his/her turn” with social phobia. Among the symptoms specifically associated only with ADHD, “does not seem to listen” and “loses objects” were present also in the ten highest ranked sets of APS. In Table 2, we presented the OR for the association between ADHD symptoms and comorbidities.

Best symptom cut-off predicting ADHD

Four symptoms of inattention or hyperactivity/impulsivity constituted the best symptom cut-off predicting moderate or severe ADHD-related impairment. When

considering individuals presenting at least moderate impairment, the cut-off of four inattention symptoms presented a sensibility of 71% and specificity of 59%, an area under the curve (AUC) of 0.72 (95% CI 0.70–0.74) and a Youden's J index of 0.30. When considering those with severe impairment, the four inattention symptoms cut-off presented a Youden's J index of 0.40. For the four hyperactive/impulsive symptom cut-off considering individuals with at least moderate impairment, sensibility was 49% and specificity was 60%, with an AUC of 0.56 (95% CI 0.53–0.59), and a Youden's J index of 0.09. When considering severe impairment, the Youden's J index increased to 0.12.

Prevalence estimates

DSM-5 Adult ADHD prevalence was 2.1% (95% CI 1.6-2.5%) considering subjects with complete data (n=3,369) and 2.4% (95% CI 1.9-2.9%) when imputation for missing data was used (n=3,574). Prevalence rate for ADHD without AoO criterion was 5.8% (n=3369) (95% CI 5.03-6.60%). Prevalence rates for DSM-5 adult ADHD subtypes were 38.6% for the inattentive, 24.3% for the hyperactive-impulsive, and 37.1% for the combined (Table 3).

DISCUSSION

This study is the first to assess psychometric properties and population prevalence considering DSM-5 ADHD criteria in individuals beyond the transition from adolescence to adulthood. Our results demonstrated that the best model fitting with DSM-5 symptom latent structure is the bifactor model with one general and three specific factors. Inattention symptoms were more associated with impairment than hyperactivity/impulsivity symptoms. The best symptomatic threshold for adult ADHD diagnosis was four, but the performance of this threshold in predicting impairment was far from being optimal. Applying the DSM-5 adult ADHD criteria, prevalence was 2.1%. However, if considering only adult ADHD independently of childhood onset of symptoms (i.e., counting individuals with a pervasive persistent pattern of current symptoms causing impairment), the prevalence rate increases to 5.8%.

Regarding symptoms structure, our results are in accordance with previous studies for DSM-IV and DSM-5 latent structure in adults showing that the adult

ADHD phenotype is constituted mainly by inattentive symptoms, but poorly by hyperactive/impulsive symptoms (Gibbins *et al.* 2012; Gomez *et al.*, 2013; Morin *et al.*, 2013; Matte *et al.*, 2015). Considering the specific factors, our results are in line with Morin *et al.* (2013) as they show a three specific factor structure (separating inattention, hyperactivity and impulsivity) and differing from three other studies that demonstrated a better fit with two specific factors (Gibbins *et al.* 2012; Gomez *et al.*, 2013; Matte *et al.*, 2015). According to Morin *et al.* (2013), the age of population accounts for differences observed on symptom factorial structure as ADHD phenotype evolves over time. Also, the separation of hyperactivity and impulsivity factors could be the consequence of a more reliable measurement of impulsivity symptoms in older adults than in younger populations (Wagner *et al.*, 2016). Reinforcing these two hypotheses, our results showed a difference between the three specific factors found in the 30-year-old sample (1982 Pelotas Cohort) and the two specific factors observed in the 18- 19-year-old sample (1993 Pelotas Cohort) (Matte *et al.*, 2015).

Furthermore, the regression analyses demonstrated that the symptoms from the inattentive dimension were more associated with impairment than hyperactivity/impulsivity symptoms, in line with previous reports for DSM-IV (Barkley *et al.*, 2008; Das *et al.*, 2012). We observed similar findings in comparison to Matte *et al.* (2015) results on DSM-5 criteria regarding the importance of DSM-5 inattention symptoms determining impairment. However, unlike the Matte *et al.* findings showing that symptoms most strongly associated with impairment in the younger cohort were those related to executive dysfunctions (“difficulty sustaining attention”, “easily distracted” and “difficulty in organizing task”), in our sample were those symptoms related to the consequences of inattention (“does not seem to listen”, “does not follow through” and “loses things”). Taken together, these results challenge the construct validity for the hyperactive/impulsive symptoms in adults. Regarding the nosological specificity of each symptom for ADHD, four out of eighteen symptoms were associated with comorbidities: “does not follow through” was associated with social phobia and GAD, “reluctant to engage in mental tasks” was associated with bipolar disorder and GAD, “forgetful” was associated with bipolar disorder, and “difficulty waiting your turn” was associated with social phobia. Surprisingly, two symptoms were associated with comorbidities but not with ADHD (“forgetful” with BD and “difficulty waiting his/her turn” with social

phobia). These results on the discriminant validity for individual symptoms are more in accordance with DSM-5 data derived from clinical samples (Matte *et al.*, 2015a) than with DSM-IV population findings (Kessler *et al.*, 2010). Thus, our CFA and regressions findings showed that each ADHD symptom present a potential differential construct and discriminant properties (Supplementary material; Table S1).

In terms of the minimum number of symptoms necessary for diagnosis, our results demonstrated that a cutoff of four symptoms was more appropriate than the five symptom cutoff proposed by the DSM-5 criteria (APA, 2013). This result is in accordance with Kooij *et al.* (2005) for DSM-IV criteria in adults and different from the Matte *et al.* (2015) findings on DSM-5 criteria showing that the best cut-off was five. Still, inattention symptoms best performed discriminating cases from non-ADHD subjects, but with a poor to moderate capacity in detecting cases (sensitivity of 71% and specificity of 59% and Youden's J index of 0.30). In addition, hyperactivity/impulsivity symptoms showed very poor discriminant validity (sensitivity of 49% and a specificity of 60% and Youden's J index of 0.09). These results demonstrated that a dimensional approach based in symptoms counting could not be reliable. In addition, gathering the results from the ROC analysis and those demonstrating the weak role of hyperactivity on determining ADHD-related impairment may suggest discriminant validity caveats in current diagnostic criteria.

Regarding DSM-5 ADHD prevalence, the 2.1% rate is similar to rates found by previous studies in adult populations for both DSM-IV and DSM-5 criteria and it does not represent an explosion in prevalence as predicted by some authors (Batstra and Frances, 2012). In spite of this, the 2.1% represents a 31% increase in prevalence when compared to the 1.2% rate that would have been obtained if the six symptoms cut-off proposed by DSM-IV had been used. Furthermore, the marked difference of 1.4% in prevalence observed between our rate (2.1%) and the 3.5% rate detected by Matte *et al.* (2015) (both data derived from the assessment of individuals from the same city, but at different ages) may reflect the age-dependent decline on the ADHD trait in population (Faraone *et al.*, 2006). Still, prevalence rises almost threefold (5.8%) if counting individuals presenting a pervasive and persistent ADHD syndrome, but without endorsing the AoO criterion. The detection of this group of individuals and its phenotypic characterization represent a new challenge in epidemiologic terms, since recent findings showed

that ADHD could have its onset in late adolescence or even during young adulthood in a substantial number of individuals from population (Moffitt *et al.*, 2015; Caye *et al.*, 2016; Agnew-Blais *et al.*, 2016).

Interestingly, adult ADHD individuals were predominantly females in a 2:1 ratio. This finding is in accordance with previous population studies (Kooij *et al.*, 2005; Matte *et al.*, 2015), but different from Kessler *et al.* (2006), Fayyad *et al.* (2007) and Moffitt *et al.* (2015). According to Kooij *et al.* (2005), the preponderance of females in their study could be the consequence of applying a lower symptom cut-off which is suggested to be more sensitive for the female ADHD phenotype. However, when we tested different symptom cut-offs, female:male ratios did not change, suggesting a preponderance of women in adult ADHD cases (data available upon request).

Some limitations must be taken into account while interpreting the results of this study. The 1982 Pelotas Birth Cohort Study presented a 32% rate of attrition in the 2012 wave, with a higher proportion of retained women than men (71% vs 65%). Thus, the results obtained may represent biased estimations. However, the retention rate in our study was similar to that observed in cohorts from high-income countries at the same age and was higher than rates observed in cohorts from low-income countries (Horta *et al.*, 2015). In addition, data from a 30-year-old cohort retaining more than 68% of the original sample can still be considered representative of the original sample (see Horta *et al.*, 2015). The preponderance of females with ADHD could be accounted for by differences in the female:male retention rates at follow-up. However, this factor could not be pivotal, since the female:male ratio for the whole reassessed sample was 1.03 and similar to ratios observed in the general population. Another limitation to take into account is the use of mathematical imputation methods for prevalence calculation in the presence of missing data for 87 individuals with positive ADHD screening. However, the prevalence rate obtained by imputation was similar to the rate obtained from individuals with complete data (both rates were inside confidence interval of each other). Furthermore, since our diagnostic process was based only on self-report instead of a more reliable retrospective data, and since the 1982 Pelotas Cohort did not assess ADHD status previous to the 2012 wave and collateral information was not available, the ADHD diagnostic status could be questionable. However, our results are completely valid for clinical and research scenarios where only

cross-sectional data are available. Finally, our testing for discriminant validity conveyed by ADHD symptoms might be limited since a restricted number of comorbidities were assessed due to logistical restrictions. To mitigate this effect, we assessed the comorbidities commonly associated with ADHD (Faraone *et al.*, 2015).

Clinical and Research implications

The findings in this study impact the field through the many implications they have for clinicians and researchers: a) DSM-5 criteria increases prevalence rates of ADHD during middle adulthood when comparing to rates derived from the DSM-IV; b) in the same population, rates of DSM-5 ADHD are lower for subjects at 30 years of age than for individuals at 18- 19 years of age. c) as already demonstrated for the transition from adolescence to adulthood, a bi-dimensional list of symptoms as proposed by DSM-IV and DSM-5 does not reflect the latent construct of ADHD symptoms in adult population at 30 years of age; d) as proposed by others, our findings confirm that inattentive symptoms seem to be more relevant for ADHD in adults in terms of predicting impairment and specific associations with the disorder construct; e) findings from the CFA and regression analyses taken jointly suggest that future iterations of the classificatory system might consider exploring a smaller number of symptoms for defining the adult ADHD construct if categorical diagnosis would be retained; f) as documented here and in other investigations, symptomatic cut-offs, trying to predict impairment, does not perform well in population studies, reinforcing that a dimensional perspective should be explored for defining ADHD; f) adult ADHD prevalence rates would increase substantially if AOC is not considered. In this context, as proposed by others (Faraone and Biederman, 2016), a careful assessment of current symptoms and relevant impairments might be key for the clinical assessment of adult ADHD.

Summarizing, our results on the psychometric properties of DSM-5 ADHD criteria suggest, pending adequate replication, the need for further refinement of the criteria at least for its use in adult populations.

REFERENCES

- Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L** (2016). Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry* **1;73(7):713-20**.
- Amorim P** (2003). The Mini Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista brasileira de psiquiatria* **22:26–39**.
- APA** (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition - DSM-III*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- APA** (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, revised – DSM-III-R*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- APA** (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - DSM-IV*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- APA** (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text revised - DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- APA** (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition - DSM-5*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA** (2016). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry* **3(6):568-78**.
- Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK** (2013). Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics* **131(4):637-44**.
- Barkley RA, Murphy KR, Fischer M** (2008). *ADHD in Adults: What the Science Says*. Guilford Press: New York.
- Batstra L, Frances A** (2012). DSM-5 further inflates attention deficit hyperactivity disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. **200(6):486-8**.

Bauermeister JJ, Canino G, Polanczyk G, Rohde LA (2010). ADHD across cultures: is there evidence for a bidimensional organization of symptoms? *Journal of clinical child and adolescent psychology* 39(3):362-72.

Bentler PM (2009). Alpha, Dimension-Free, and Model-Based Internal Consistency Reliability. *Psychometrika* 74:137-143.

Bitter I, Simon V, Bálint S, Mészáros A, Czobor P (2010). How do different diagnostic criteria, age and gender affect the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults? An epidemiological study in a Hungarian community sample. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260(4):287-96.

Caci HM, Morin AJ, Tran A (2016). Teacher Ratings of the ADHD-RS IV in a Community Sample: Results From the ChiP-ARD Study. *Journal of attention disorders* 20(5):434-44.

Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y (2016). Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Frontiers in neuroanatomy* 31;10:25.

Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, Gonçalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC, Swanson JM, Kieling C, Rohde LA (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry* 1;73(7):705-12.

Cook KF, Kallen MA, Amtmann D (2009). Having a fit: impact of number of items and distribution of data on traditional criteria for assessing IRT's unidimensionality assumption. *Quality of life research* 18:447-460.

Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385(9983):2190-6.

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

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

Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder *Nature reviews. Disease primers* 1:1-23.

Faraone SV, Biederman J (2016). Can Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Onset Occur in Adulthood? *JAMA Psychiatry* 1;73:655-6.

Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry* 190:402-9.

Gibbins C, Toplak ME, Flora DB, Weiss MD, Tannock R (2012). Evidence for a general factor model of ADHD in adults. *Journal of attention disorders* 16(8):635-44.

Gomez R, Vance A, Gomez RM (2013). Validity of the ADHD Bifactor Model in General Community Samples of Adolescents and Adults, and a Clinic-*Referred Sample of Children and Adolescents*. *Journal of attention disorders*. Mar 29.

Hartung CM, Lefler EK, Canu WH, Stevens AE, Jaconis M, LaCount PA, Shelton CR, Leopold DR, Willcutt EG (2016). DSM-5 and Other Symptom Thresholds for ADHD: Which Is the Best Predictor of Impairment in College Students? *Journal of attention disorders*. Feb 21.

Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, dos Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG (2015). Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *International journal of epidemiology* 44(2):441, 441a-441e.

Hu L, Bentler PM (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling* 6:1–55.

Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *Psychological Medicine*, 35(2), 245-256.

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

Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone SV, Finkelman M, Greenhill LL, Gruber MJ, Jewell M, Russo LJ, Sampson NA, Van Brunt DL (2010). Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Archives of general psychiatry* 67(11):1168-78.

Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiamont PP (2005). Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine* 35(6):817-27.

Lucke JF (2005). The alfa and the omega of congeneric test theory: An extension of reliability and internal consistency to heterogeneous tests. *Applied Psychological Measurement* 29:65-81.

Marques JMA, Zuardi AW (2008). Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *General Hospital Psychiatry* 30:303–310.

Matte B, Rohde LA, Grevet EH (2012). ADHD in adults: a concept in evolution. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 4(2):53-62.

Matte B, Anselmi L, Salum GA, Kieling C, Gonçalves H, Menezes A, Grevet EH, Rohde LA (2015). ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychological Medicine* 45(2):361-73.

Matte B, Rohde LA, Turner JB, Fisher PW, Shen S, Bau CH, Nigg JT, Grevet EH (2015a). Reliability and Validity of Proposed DSM-5 ADHD Symptoms in a Clinical Sample of Adults. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 27(3):228-36.

McDonald R (1999) *Test theory: A unified approach*. Lawrence Erlbaum Associates: Mahwah, NJ.

Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, Villatoro J, Rojas E, Zambrano J (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine* 35(12):1773-83.

Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, Kooij JJ (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry* 201(4):298-305.

Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk GV, Poulton R, Ramrakha S, Sugden K, Williams B, Rohde LA, Caspi A (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *The American Journal of Psychiatry* 172(10):967-77.

Morin AJ, Tran A, Caci H (2016). Factorial Validity of the ADHD Adult Symptom Rating Scale in a French Community Sample: Results From the ChiP-ARDS Study. *Journal of attention disorders* 20(6):530-41.

Muthén LK, Muthén BO (2012). *Mplus User's Guide*. Muthén & Muthén: Los Angeles, CA.

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

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology* 43(2):434-42.

R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

SPSS Inc. Released (2009). *PASW Statistics for Windows, Version 18.0*. SPSS Inc: Chicago.

Reise SP, Moore TM, Haviland MG (2010). Bifactor models and rotations: exploring the extent to which multidimensional data yield univocal scale scores. *Journal of personality assessment* 92:544-559.

Reise SP (2012). Invited Paper: The Rediscovery of Bifactor Measurement Models. *Multivariate behavioral research* 47:667-696.

Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF (2008). Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biometrical Journal* 50(3):419-430.

Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British journal of psychiatry* 194(3):204-11.

StataCorp (2013). *Stata Statistical Software: Release 13*. StataCorp LP: College Station, TX.

Tau GZ, Peterson BS (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 35(1):147-68.

Thapar A, Cooper M (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 19;387(10024):1240-50.

Tuithof M, Ten Have M, van Dorsselaer S, de Graaf R (2014). Prevalence, persistency and consequences of ADHD in the Dutch adult population. *Tijdschrift voor psychiatrie* 56(1):10-9.

Wagner F, Martel MM, Cogo-Moreira H, Maia CR, Pan PM, Rohde LA, Salum GA (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder dimensionality: the reliable 'g' and the elusive 's' dimensions. *European child & adolescent psychiatry* 25(1):83-90.

World Health Organization (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. WHO: Geneva.

Willcutt EG (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 9(3):490-9.

Zinbarg RE, Revelle W, Yovel I, Li W (2005). Cronbach's α , Revelle's β , and McDonald's ω H: Their relations with each other and two alternative conceptualizations of reliability. *Psychometrika* 70:123-133.

Table 1. Sociodemographic profile and comorbidity data on DSM-5 ADHD cases and subjects without ADHD (n=3,369)

		Subjects without ADHD	ADHD cases*
N (%)		3,299 (97.9%)	70 (2.1%)
Gender (%)	Male	49.2**	32.9**
Self-reported skin color (%)	White	76.1	77.1
	Black	15.7	10.0
	Brown	5.2	8.6
	Indigenous Brazilian / Asian	3.0	4.3
Marital Status (%)	Living with partner	66.10	58.60
Academic achievement (mean \pm SD)	Years of schooling	11.40 \pm 4.1	10.38 \pm 4.33
ADHD presentation (%)	Inattentive	NA	38.6
	Hyperactive/Impulsive	NA	24.3
	Combined	NA	37.1
Impairment related to ADHD symptoms (%)	Moderate impairment	NA	48.6
	Severe impairment	NA	51.4
Comorbidities (%)	Major Depressive Disorder	4.8**	24.3**
	Bipolar Disorder	0.7**	10.0**
	Anxiety Disorders	13.3**	57.1**

Notes:

*ADHD cases = subjects with at least 5/9 inattention AND/OR 5/9 hyperactivity symptoms + symptom onset before age 12 + symptoms in more than one setting + moderate or severe impairment related to ADHD symptoms. NA = not applicable.

**Statistical difference between ADHD and non-ADHD groups ($p < 0.05$).

Table 2. Association of individual DSM-5 ADHD symptoms with impairment from ADHD and with comorbidities (n =519)

Items	% Item Endorsement within all positive screening subjects (n=519)		% Item Endorsement within ADHD (n=70)		Univariate*				Multiple**			Depression [†]	Bipolar Disorder**	Social Phobia**	GAD**	
	n		n		OR	LB	UB	Rank	OR	LB	UB	APS	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)	OR (CI)
1. Fails to give close attention to details	225	43.4%	42	60.0%	2.077	1.482	2.910	7	N.S.	-	-	0	-	-	-	-
2. Difficulty sustaining attention	330	63.6%	55	78.6%	2.804	1.979	3.973	2	1.886	1.226	2.901	1	-	-	-	-
3. Does not seem to listen	272	52.4%	50	71.4%	2.425	1.736	3.389	3	1.524	1.011	2.298	10	-	-	-	-
4. Does not follow through	209	40.3%	40	57.1%	2.927	2.060	4.159	1	2.246	1.508	3.345	10	-	-	3.1 (1.6-6.1)	2.4 (1.5-3.9)
5. Difficulty organizing tasks	264	50.9%	46	65.7%	1.858	1.335	2.586	9	N.S.	-	-	1	-	-	-	-
6. Reluctant to engage in mental tasks	327	63.0%	58	82.9%	1.903	1.352	2.680	8	1.523	1.026	2.261	1	-	5.9 (1.2-29.6)	-	1.8 (1.1-3.0)
7. Loses things	184	35.5%	38	54.3%	2.210	1.546	3.158	4	1.907	1.263	2.878	10	-	-	-	-
8. Easily distracted	339	65.3%	56	80.0%	2.118	1.497	2.997	5	N.S.	-	-	10	-	-	-	-
9. Forgetful	236	45.5%	41	58.6%	1.837	1.317	2.561	11	N.S.	-	-	10	-	3.7 (1.0-13.2)	-	-
10. Fidgets	405	78.0%	51	72.9%	.970	.651	1.444	N.S.	N.S.	-	-	1	-	-	-	-
11. Leaves seat	201	38.7%	44	62.9%	2.179	1.540	3.083	6	1.890	1.219	2.931	3	-	-	-	-
12. Restless	275	53.0%	44	62.9%	1.004	.724	1.392	16	.586	.384	.894	0	-	-	-	-
13. Excessively loud	208	40.1%	35	50.0%	.895	.642	1.248	N.S.	N.S.	-	-	0	-	-	-	-
14. On the go	206	39.7%	28	40.0%	1.104	.778	1.568	14	N.S.	-	-	8	-	-	-	-
15. Talks excessively	169	32.6%	27	38.6%	1.060	.747	1.504	15	N.S.	-	-	2	-	-	-	-
16. Blurts out answers	202	38.9%	32	45.7%	1.755	1.245	2.474	12	1.675	1.121	2.503	1	-	-	-	-
17. Difficulty waiting his/her turn	237	45.7%	44	62.9%	1.726	1.236	2.410	13	N.S.	-	-	10	-	-	2.3 (1.2-4.5)	-
18. Interrupts or intrudes on others	74	14.3%	18	25.7%	1.849	1.132	3.020	10	N.S.	-	-	2	-	-	-	-

Notes:

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LB, CI lower bound; UB, CI upper bound; APS, all possible subsets; N.S., non-significant association between ADHD symptoms and clinical impairment.

These analyses were performed only for the 519 subjects who screened positive for ADHD (at least two positive screening questions) and provided information on all 18 ADHD symptoms.

*Unadjusted ORs from χ^2 test.

**Adjusted ORs from conventional binary regression.

Table 3 Prevalence (95% CI) of ADHD across several symptom cut-offs and differential application of ADHD criteria (n=3,369)

Thresholds	(A) Symptoms	Symptoms + (B) Onset prior age of 12	Symptoms + (C) Two or more settings	Symptoms + (D) At least moderate impairment*	<u>ADHD w or w/o childhood symptom history</u> (A) + (C) + (D)	<u>DSM-5 ADHD</u> (A) + (B) + (C) + (D)
At least 2/9 inat	15.4%	4.0%	12.7%	8.4%	7.1%	2.4%
OR 2/9 hyper/imp	(14.19- 16.66%)	(3.37-4.07%)	(11.58-13.83%)	(7.49-9.73%)	(6.23-7.96%)	(1.89-2.92%)
At least 3/9 inat	14.8%	4.0%	12.3%	8.3%	7.0%	2.4%
OR 3/9 hyper/imp	(13.64- 16.04%)	(3.32-4.64%)	(11.24-13.46%)	(7.41-9.27%)	(6.14-7.87%)	(1.86-2.89%)
At least 4/9 inat	13.0%	3.7%	11.2%	7.8%	6.7%	2.2%
OR 4/9 hyper/imp	(11.89- 14.17%)	(3.04-4.32%)	(10.13-12.25%)	(6.93-8.74%)	(5.84-7.52%)	(1.73-2.82%)
At least 5/9 inat	10.4%	3.4%	9.1%	6.7%	5.8%	2.1%
OR 5/9 hyper/imp	(9.33-11.39%)	(2.75-3.96%)	(8.17-10.12%)	(5.86-7.55%)	(5.03-6.61%)	(1.60-2.56%)
At least 6/9 inat	7.4%	2.5%	6.5%	5.1%	4.4%	1.6%
OR 6/9 hyper/imp	(6.51-8.27%)	(1.99-3.05%)	(5.70-7.36%)	(4.33-5.82%)	(3.70-5.09%)	(1.15-1.99%)
At least 7/9 inat	4.6%	1.8%	4.1%	3.4%	3.0%	1.2%
OR 7/9 hyper/imp	(3.87 – 5.28%)	(1.33-2.23)	(3.40-4.73%)	(2.83-4.06%)	(2.45-3.61%)	(0.80-1.52%)
At least 8/9 inat	2.6%	1.2%	2.3%	2.1%	1.8%	0.8%
OR 8/9 hyper/imp	(2.06%-3.14%)	(0.83%-1.57%)	(1.79%-2.81%)	(1.62%-2.58%)	(1.35%-2.25%)	(0.5%-1.1%)
At least 9/9 inat	0.9%	0.4%	0.9%	0.8%	0.8%	0.3%
OR 9/9 hyper/imp	(0.58%-1.22%)	(0.19%-0.61%)	(0.58%-1.22%)	(0.5%-1.1%)	(0.5%-1.1%)	(0.12%- 0.48%)

Notes: *Impairment related to ADHD symptoms.

Inat=inattention, hyper=hyperactivity, imp=impairment.

Patients included in the first row were counted again in the subsequent rows, if they continue reaching the progressively higher cut-offs.

Each row is less inclusive than the others below.

Supplementary Table S1. Confirmatory Factor Analysis for Attention Deficit/Hyperactivity Symptoms (n= 519)

Items	Correlated Models						Bifactor Models					
	Uni (λ)	Two-factors (λ)		Three-factors (λ)		Two-group factors (λ)		Three-group factors (λ) - (Non-orthogonal Hyp - Imp)				
		Ina	Hyp/Imp	Ina	Hyp	Imp	G	Ina	Hyp/Imp	G	Ina	Hyp
Fails to give close attention to details	.57	.601	.599			.276	.52		.557	.146		
Difficulty sustaining attention	.676	.705	.702			.475	.588		.827	-.091		
Does not seem to listen	.64	.73	.731			.292	.658		.741	.054		
Does not follow through	.372	.483	.485			-.118	.566		.332	.465		
Difficulty organizing tasks	.327	.445	.448			-.259	.587		.215	.803		
Reluctant to engage in mental tasks	.227	.267	.268			.001	.28		.285	.073		
Loses objects	.487	.537	.536			.106	.527		.408	.403		
Easily distracted	.498	.582	.583			.222	.54		.568	.101		
Forgetful	.394	.484	.484			-.081	.542		.364	.403		
Fidgets	.199	.489		.575		.577		.205	-.103		.684	
Leaves seat	.621	.734		.789		.672		.391	.426		.666	
Restless	.494	.722		.814		.673		.384	.227		.769	
On the go	.188	.497		.532		.344		.411	-.099		.637	
Excessively loud	.159	.398			.539	-.154		.62	-.076			.604
Talks excessively	.226	.505			.662	-.13		.751	-.063			.74
Blurts out answers	.352	.512			.654	.022		.601	.154			.618
Difficulty waiting his/her turn	.444	.485			.486	.36		.299	.343			.367
Interrupts or intrudes	.245	.428			.579	-.119		.61	.035			.588

Factor correlations (Φ)													
G	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0
Ina	-	1	.187	1	.158	.138	0	1	0	0	1	0	0
Hyp/Imp	-	.187	1	-	-	-	0	0	1	-	-	-	-
Hyp	-	-	-	.158	1	.477	-	-	-	0	0	1	.425
Imp	-	-	-	.138	.477	1	-	-	-	0	0	.425	1
Fit Indexes													
FP	36	37	39	54	55								
Model X2	918.8	513.4	455.6	316.5	266.9								
X2 test for difference testing	-	Ref [One-factor]	Ref [Correlated Two-factors]	Ref [Correlated Two-factors]	Ref [Bifactor Two-specific]								
		X2=135 (df=1; p<0.001)	X2=30 (df=2; p<0.001)	X2=153 (df=17; p<0.001)	X2=30 (df=1; p<0.001)								
RMSEA	0.106	0.074	0.069	0.057	0.050								
RMSEA CI90%	0.099-0.112	0.067-0.081	0.062-0.076	0.050-0.065	0.042-0.058								
CFI	0.433	0.726	0.766	0.856	0.891								
TLI	0.357	0.687	0.729	0.811	0.856								
WRMR	2.37	1.784	1.652	1.305	1.164								
AIC	11704	11464	11388	11304	11274								
BIC	11858	11621	11554	11571	11508								
ssaBIC	11743	11504	11431	11399	11333								
Reliability estimates													
ω (Lucke)	.775	.789	.781	.789	.778	.723	.811	.805	.818	.784	.818	.809	.642
ω_h	-	-	-	-	-	-	.101	-	-	.479	-	-	-
ω_s	-	-	-	-	-	-	-	.777	.641	-	.189	.788	.624

Bold represent factor loadings with a p-value lower than 0.05;

Determining symptoms factor structure

We performed a Confirmatory Factor Analysis (CFA) on the 18 DSM-5 ADHD symptoms to identify the underlying most useful latent structure, testing for the following models: (1) one-factor (ADHD); (2) correlated two-factor (inattention and hyperactivity/impulsivity); (3) correlated three-factor (inattention, hyperactivity, impulsivity); (4) bifactor model with one general and two specific factors (inattention and hyperactivity/impulsivity); and (5) bifactor model with one general and three specific factors (inattention, hyperactivity, and impulsivity). The symptom “talks excessively” was considered under impulsivity domain, given its classification in ICD-10 (WHO,1992) and a recent finding showing this symptom better fit as part of impulsivity domain (Caci et al., 2016). “Excessively loud” was also included in the impulsivity domain due to the semantic proximity with “talks excessively”.

The CFA models were fitted to polychoric correlations among items using mean- and variance-adjusted weighted least squares (WLSMV) estimator, implemented by the Mplus 7.3 software (Muthén & Muthén, 2012). Model fit was judged to be good if CFI (Comparative Fit Index) and TLI (Tucker-Lewis Index) $\geq .95$ and if RMSEA (Root Square Mean Error of Approximation) $<.06$. Model fit was judged to be acceptable if CFI and TLI $\geq .90$ and RMSEA <0.8 (Hu and Bentler, 1998; Cook et al., 2009).

In order to assess the reliability of the factors, we considered the following indexes: (a) Lucke’s omega (ω) (Lucke, 2005), a model-based reliability estimate, analogous to alpha coefficient; (b) the hierarchical omega coefficient (ω_h) (McDonald, 1999; Zinbarg et al., 2005), which judges the degree to which composite scale scores are interpretable as measure of a single common factor, as a result of sum of squared factor loadings on the general factor, divided by (modeled) variance of scale scores; and (c) the omega subscale (ω_s) reliability estimate for a residualized subscale, an index that controls for that part of the reliability due to the general factor (i.e., showing what would reliability of subscale score be if effects of general factor were removed) (Reise, 2012). Values of ω , ω_h and ω_s coefficients may vary between 0 and 1, where higher scores indicate greater reliability. A value of 1 indicates instrument’s sum score measures target construct with perfect accuracy.

The observed correlations among saved factor scores from the best-fitting model revealed the general adhd factor was significantly associated with specific inattention ($r=0.174$, $p<0.001$), but no correlations were found for specific hyperactivity ($r=0.076$, $p=0.082$) or specific impulsivity ($r=0.028$). We also found specific inattention was negatively associated with specific hyperactivity ($r=-0.199$, $p<0.001$), but not with impulsivity ($r=0.009$, $p=0.833$). Lastly, specific hyperactivity was significantly associated with specific impulsivity ($r=0.552$, $p<0.001$).

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dois estudos que compõe esta tese avaliaram a validade da categoria principal do TDAH e das apresentações dos “Outros TDAH Especificados” (DSM-5). As mudanças que sobrevieram com o DSM-5, principalmente no caso do diagnóstico de adultos, não foram avaliadas em estudos de campo antes de sua publicação e poucos estudos avaliaram a validade do novo formato dos critérios. Através do primeiro estudo concluímos que a categoria principal do TDAH mostrou apresentar validade de construto tendo sido avaliada com relação à suas características sociodemográficas e clínicas, à sua estrutura fatorial, e ao padrão das associações dos sintomas com o prejuízo típico do TDAH, e com o padrão das associações dos sintomas com algumas das comorbidades mais frequentes no TDAH. A análise do número de sintomas que representa o melhor ponto de corte para a detecção da presença de prejuízo mostrou acerto do DSM-5 em reduzir o número de sintomas por dimensão. Este foi o primeiro estudo publicado, até onde temos conhecimento, avaliando indivíduos adultos de uma faixa etária para além da transição entre a adolescência e a vida adulta em uma amostra populacional. Além disso, por se tratar de uma amostra representativa proveniente de uma coorte de todos os indivíduos nascidos em uma cidade de médio porte (Pelotas, Rio Grande do Sul) a prevalência do TDAH em adultos, conforme o DSM-5, pôde ser estabelecida com boa confiabilidade. A prevalência foi calculada em 2.1%, uma taxa que se situa na faixa esperada para a população adulta (SIMON et al., 2009; WILLCUTT, 2012).

O segundo estudo testou a validade convergente com a categoria principal de três formas de Outros TDAH Especificados. Poucos estudos haviam avaliado a validade dessas apresentações incompletas. E, até onde conhecemos os estudos de prevalência dessa natureza, este é o primeiro estudo que tentou discriminar e avaliar todas as apresentações baseadas em conjuntos incompletos de critérios. Os resultados replicaram os estudos que mostraram evidências de validade da apresentação “sem início antes dos 12 anos”. A apresentação com ponto de corte do número de sintomas em nível subliminar não se mostrou válida, o que replica um estudo que a avaliou (FARAONE et al., 2006), não replicando outro estudo que concluiu pela sua validade (KOOIJ et al, 2005). No presente estudo testamos uma

forma muito pouco estudada que se define pela não positividade exclusivamente do critério que exige que os sintomas estejam presentes em dois ou mais contextos, tendo sido esta a única apresentação que se diferenciou da categoria principal no teste referente ao escore de risco poligênico. Sendo assim, avaliamos que ela não possui validade convergente com a categoria principal. Desta forma, definiu-se a prevalência do conjunto das apresentações válidas em 6,3%, que representa a soma da prevalência da categoria completa mais a prevalência da apresentação do TDAH sem idade de início antes dos 12 anos de idade, isto é, 2,1 mais 4,2%.

Concluimos também pela importância da aplicação de todos os critérios para a realização do diagnóstico. Nossos resultados mostram que, se duas entre as três formas avaliadas não eram válidas, a não aplicação de um critério como o de idade de início ou o do ponto de corte de cinco sintomas traria como consequência a incorporação dos indivíduos com essas formas não válidas à categoria principal. Neste caso, ocorreria, erradamente, a positividade do diagnóstico em 2,2% dos indivíduos da amostra, uma quantia praticamente igual àquela estimada para a categoria principal do TDAH. Além de impactar a estimativa de prevalência, poderia impactar também os resultados dos estudos ao introduzir neles um viés importante. Nossos resultados estão de acordo com os resultados de estudos que mostraram a importância da aplicação da totalidade dos critérios que compõem o diagnóstico para que este processo entregue um resultado com boa acurácia, assim como uma prevalência plausível (SIBLEY; MITCHELL; BECKER, 2016).

Algumas limitações precisam ser consideradas ao interpretarem-se os resultados desse estudo. A Coorte de Pelotas de 1982 apresenta uma taxa de perdas para a avaliação dos 30 anos na ordem de 32%, no entanto este valor não está discrepante com a média de perdas encontrada em estudos semelhantes realizados em países em desenvolvimento (HORTA et al, 2015) . Outra limitação dos estudos foi que não utilizamos informações provenientes de colaterais, que caso houvessem sido avaliados poderiam ter impactado tanto na diminuição do número de falso positivos, como na diminuição do número de falso negativos, isto é, poderiam ter retirado ou colocado indivíduos nos grupos diagnósticos. Ainda assim, parte da informação que se espera dos colaterais, qual seja a informação

retrospectiva referente à infância do sujeito em avaliação, tem se mostrado bastante ineficaz nos últimos estudos que a avaliaram (BREDA et al, 2018). Além disso, estes dois estudos refletem o cenário mais prevalente no dia a dia de quem diagnostica os transtornos, na medida em que na prática, este tipo de informação não está disponível em avaliações transversais.

Por outro lado, afirmamos a importância e qualidade de nossos dados que derivam de uma coorte de nascimento bastante representativa da população, além de ser uma amostra de grande porte, permitindo que pudesse ser realizada uma série de análises dependentes de um bom número de sujeitos em cada grupo. Afirmamos também as implicações dos achados para o campo da clínica e da pesquisa, entre estas implicações podemos citar: a) devem-se esperar taxas de prevalências mais ou menos 30% mais altas quando o diagnóstico é realizado através dos critérios do DSM-5 quando comparamos com a sua realização a partir dos critérios do DSM-IV em pessoas adultas de meia idade; b. a prevalência estimada foi menor na população de 30 anos da cidade de Pelotas do que na população de 18 anos da mesma cidade, ainda que as estimativas tenham sido feitas em coortes diferentes; c. resultados provenientes de análises latentes realizadas em alguns estudos aqui citados foram replicados na nossa amostra, pondo à prova a estrutura bidimensional do TDAH do DSM, ao menos quando se trata de adultos mais velhos, que parecem apresentar uma matriz de sintomas composta de 3 fatores, e não de dois como no caso dos indivíduos mais jovens.

Dois achados do segundo estudo relativizam resultados do primeiro. O primeiro estudo, realizado já há dois anos e meio concluiu que o ponto de corte, na qualidade de critério, poderia ser questionado com base na fraca discriminação entre indivíduos com e sem TDAH medida através dos valores da área abaixo da curva na análise ROC. No entanto, o questionamento da validade da apresentação subliminar levado a cabo no segundo estudo mostra que o ponto de corte de quatro sintomas pode de fato definir a validação do caso. O segundo resultado que deve ser reavaliado, entre o primeiro e o segundo estudo, se refere à afirmação de que a maior parte da associação dos sintomas de TDAH com o prejuízo se deve aos sintomas de desatenção. No segundo estudo avaliamos essas associações com um método linear mais adequado para lidar com a escolha correta de preditores (regressão de LASSO), e a partir dessas análises os

resultados apontaram para o potencial dos sintomas de impulsividade em sua associação com o prejuízo do TDAH.

Como conclusão, gostaríamos de reafirmar o que colocamos ao final do primeiro artigo dessa tese, acompanhando outros (FARAONE; BIEDERMAN, 2016), ao lembrar que o cenário mais realista, tanto para o clínico quanto para o pesquisador, é o da realização de avaliações que se dão em um corte transversal no tempo, o que só valoriza a necessidade de uma cuidadosa avaliação de todo o contexto dos sintomas e do prejuízo de quem procura o tratamento.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- APPLEGATE, B. et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**. [s.l: s.n.].
- BARKLEY, R. A.; FISCHER, M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 5, p. 503–13, 2010.
- BIEDERMAN, J. et al. Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, p. 150–155, 2011.
- BIEDERMAN, J. et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 73, n. 7, p. 941–50, jul. 2012.
- BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V. The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 27, p. 225–232, 2004.
- BIEDERMAN, J.; MICK, E.; FARAONE, S. V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. **The American journal of psychiatry**, v. 157, p. 816–818, 2000.
- BITTER, I. et al. How do different diagnostic criteria, age and gender affect the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults? An epidemiological study in a Hungarian community sample. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 260, n. 4, p. 287–96, jun. 2010.
- BREDA, V. et al. Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, 2016.
- BREDA, V. et al. Revisiting ADHD age-of-onset in adults: to what extent should we rely on the recall of childhood symptoms? **Psychological Medicine**, p. 1–10, 10 abr., 2019.

- BRIKELL I., KUJA-HALKOLA R., LARSSON H. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. **American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics**; 168: 406–413, 2015.
- CACI H.M., MORIN A.J., TRAN A. Teacher Ratings of the ADHD-RS IV in a Community Sample: Results From the ChiP-ARD Study. **Journal of attention disorders** 20(5):434-44, 2016.
- CAYE, A. et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. **European Child and Adolescent Psychiatry**, 2016.
- CORTESE, S.; COGHILL, D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-based mental health*, v. 21, n. 4, p. 173–176, 2018.
- CHANDRA S., BIEDERMAN J., FARAONE S.V. Assessing the Validity of the Age at Onset Criterion for Diagnosing ADHD in DSM-5. **Journal of attention disorders**. DOI: 10.1177/1087054716629717, 2016.
- DEMONTIS D., WALTERS R.K., MARTIN J., MATTHEISEN M., ALS T.D., AGERBO E. et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. **Nature Genetics**; 51: 63–75, 2019.
- EDVINSSON, D.; EKSELIUS, L. Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 268, n. 4, p. 337–347, 15 jun. 2018.
- FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. **Psychological Medicine**, 2006.
- FARAONE S. V., ASHERSON P., BANASCHEWSKI T., BIEDERMAN J., BUITELAAR J.K., RAMOS-QUIROGA J.A., ROHDE L.A., SONUGA-BARKE E.J., TANNOCK R., FRANKE B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Natural Reviews Disease Primers**. 6;1:15020, 2015.
- FARAONE S.V.; LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, 24(4):562-575, 2019.
- FAYYAD, J. et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. **British Journal of Psychiatry**, 2007.
- FERGUSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; RIDDER, E. M. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and

dependence: results of a 25-year longitudinal study. **Drug and alcohol dependence**, v. 88 Suppl 1, p. S14-26, abr. 2007.

FUSAR-POLI P., HIJAZI Z., STAHL D., STEYERBERG E.W. The Science of Prognosis in Psychiatry: A Review. **JAMA Psychiatry**. 75(12):1289-1297, 2018.

GAUB, M.; CARLSON, C. L. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 36, p. 1036–1045, 1997.

GOMEZ R., VANCE A., GOMEZ R.M. Validity of the ADHD Bifactor Model in General Community Samples of Adolescents and Adults, and a Clinic-Referred Sample of Children and Adolescents. **Journal of attention disorders**. Mar 29, 2013.

GRAETZ, B. W.; SAWYER, M. G.; BAGHURST, P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 44, p. 159–168, 2005.

GREVET, E. H. et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 256, n. 5, p. 311–9, ago. 2006.

HARTUNG, C. M. et al. Understanding the relations among gender, disinhibition, and disruptive behavior in adolescents. **Journal of abnormal psychology**, v. 111, n. 4, p. 659–64, nov. 2002.

HARTUNG, C. M. et al. DSM-5 and Other Symptom Thresholds for ADHD: Which Is the Best Predictor of Impairment in College Students? **Journal of attention disorders**, [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26903353, 2016.

HAWI Z, CUMMINS TD, TONG J, JOHNSON B, LAU R, SAMARRAI W, BELLGROVE, MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, 20(3):289-97, 2015.

KARAM, R. G. et al. Persistence and remission of ADHD during adulthood: A 7-year clinical follow-up study. **Psychological Medicine**, 45(10):2045-56, 2015.

KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. **The American journal of psychiatry**, v. 163, p. 716–723, 2006.

KESSLER R.C., ADLER L.A., BERGLUND P., GREEN J.G., MCLAUGHLIN K.A., FAYYAD J., RUSSO L.J., SAMPSON N.A., SHAHLY V., ZASLAVSKY A.M. The

effects of temporally secondary co-morbid mental disorders on the associations of DSM-IV ADHD with adverse outcomes in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A). **Psychological Medicine**, 44(8):1779-92, 2014.

KLEIN, R. G. et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. **Archives of general psychiatry**, v. 69, p. 1295–303, 2012.

KOOIJ, J. J. S. et al. Internal and external validity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a population-based sample of adults. **Psychological Medicine**, 2005.

KOOIJ, J. J. S. et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 56, p. 14–34, 2019.

LAHEY, B. B. et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 11, p. 1673–85, nov. 1994.

LONDON, A. S.; LANDES, S. D. Cohort Change in the Prevalence of ADHD Among U.S. Adults: Evidence of a Gender-Specific Historical Period Effect. **Journal of attention disorders**, p. 1087054719855689, 13 jun. 2019.

MANNUZZA, S. et al. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. **The American journal of psychiatry**, v. 155, p. 493–498, 1998.

MANNUZZA, S.; KLEIN, R. G.; MOULTON, J. L. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. **Psychiatry research**, v. 160, n. 3, p. 237–46, 30 set. 2008.

MATTE, B. et al. ADHD in DSM-5: A field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. **Psychological Medicine**, 2015a.

MATTE, B. et al. Reliability and Validity of Proposed DSM-5 ADHD Symptoms in a Clinical Sample of Adults. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 27, n. 3, p. 228–36, 2015b.

MICHIELSEN, M. et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 201, n. 4, p. 298–305, out. 2012.

MOTA, V. L.; SCHACHAR, R. J. Reformulating attention-deficit/hyperactivity disorder according to signal detection theory. **Journal of the American Academy**

of **Child and Adolescent Psychiatry**, v. 39, n. 9, p. 1144–51, set. 2000.

MORIN A.J., TRAN A., CACI H.. Factorial Validity of the ADHD Adult Symptom Rating Scale in a French Community Sample: Results From the ChiP-ARDS Study. **Journal of attention disorders** 20(6):530-41, 2016.

PALLADINO V.S., MCNEILL R., REIF A., KITTEL-SCHNEIDER S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Genetics*, 29(3):63-78, 2019.

PEYRE, H. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptom expression: A comparison of individual age at onset using item response theory. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2014.

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. **American Journal of Psychiatry**, 2007.

POLANCZYK, G. V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, 2014.

POLYZOI, M. et al. Estimated prevalence and incidence of diagnosed ADHD and health care utilization in adults in Sweden - a longitudinal population-based register study. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 14, p. 1149–1161, 2018.

SATTERFIELD, J. H. et al. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 46, n. 5, p. 601–10, maio 2007.

SAYAL, K. et al. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. **The lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 2, p. 175–186, 2018.

SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, 2009.

SIBLEY M.H., MITCHELL J.T., BECKER S.P. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. **Lancet Psychiatry**, 3(12):1157-1165, 2016

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10024, p. 1240–50, 19 mar. 2016.

TUITHOF, M. et al. [Prevalence, persistency and consequences of ADHD in the Dutch adult population]. **Tijdschrift voor psychiatrie**, v. 56, n. 1, p. 10–9, 2014.

VITOLA, E. S. et al. Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood:

Phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. **Psychological Medicine**, 2017.

WAKEFIELD, J. C. DSM-5, psychiatric epidemiology and the false positives problem. **Epidemiology and psychiatric sciences**, v. 24, n. 3, p. 188–96, jun. 2015.

WEISS, G. et al. Hyperactives as young adults: a controlled prospective ten-year follow-up of 75 children. **Archives of general psychiatry**, v. 36, p. 675–681, 1979.

WEISS, G. et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. **Journal of the American Academy of Child Psychiatry**, v. 24, p. 211–220, 1985.

WILLCUTT, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. **Neurotherapeutics**, 2012.

WILLCUTT E.G., NIGG J.T., PENNINGTON B.F., SOLANTO M.V., ROHDE L.A., TANNOCK R., LOO S.K., CARLSON C.L., MCBURNETT K., LAHEY B.B. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. **Journal of Abnormal Psychology**. Nov;121(4):991-1010, 2012.

WOOD, D. R. et al. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. **Archives of general psychiatry**, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. **Geneva: World Health Organization**, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and related health problems. 11th Revision, 2018. Disponível em <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

11 ANEXOS

Outras produções científicas publicadas durante o período de doutorado

Artigo anexo #1

Publicado no periódico: Psychological Medicine, 2019. 10:1-10.

doi: 10.1017/S003329171900076X.

Fator de Impacto = 5.475 (2018)

Revisiting ADHD age-of-onset in adults: to what extent should we rely on the recall of childhood symptoms?

Breda V, Rohde LA, Menezes AMB, Anselmi L, Caye A, Rovaris DL, **Vitola ES**, Bau CHD, Grevet EH.

BACKGROUND: ADHD diagnosis requires the presence of symptoms before the age of twelve. In clinical assessment of adults, the most frequent strategy to check this criterion is investigating self-report recall of symptoms, despite little evidence on the validity of this approach. We aim to evaluate the recall accuracy and factors associated with its reliability in a large population-based sample of adults.

METHODS: Individuals from the 1993 Pelotas Birth Cohort were followed-up from childhood to adulthood. At the age of 22, 3810 individuals were assessed through structured interviews by trained psychologists regarding mental health outcomes, including ADHD diagnosis and ADHD symptoms in childhood. The retrospective recall was compared with available information on ADHD childhood symptoms at the age of eleven. We also assessed factors related to recall accuracy through multiple regression analyses.

RESULTS: Self-reported recall of childhood symptoms at 22 years of age had an accuracy of only 55.4%, with sensitivity of 32.8% and positive predictive value of 40.7%. Current inattention symptoms were associated with lower risk and social phobia with higher risk for false-positive endorsement, while higher levels of schooling correlated with lower risk and male gender with higher risk for false-negative endorsement.

CONCLUSIONS: Clinicians treating male patients with social phobia and ADHD symptoms should assess even more carefully retrospective recall of ADHD childhood symptoms. Moreover, characteristics associated with recall improvement do not impact accuracy robustly. In this context, the recall of childhood ADHD symptoms seems an unreliable method to characterize the neurodevelopmental trajectory in adults with currently-impairing ADHD symptomatology.

Carta ao editor anexo #2

Publicado no periódico: European Child Adolescent Psychiatry Disorders, 2019
doi: 10.1007/s00787-019-01304-w.
Fator de Impacto = 3.740 (2018)

**The impact of the overlap between externalizing and internalizing problems
on substance use disorders.**

Salgado CAI, Rovaris DL, Vitola ES, Grevet EH, Bau CHD.

Artigo anexo #3

Publicado no periódico: Journal of Neural Transmission 2019 Feb;126(2):193-199.
doi: 10.1007/s00702-018-1946-5.
Fator de Impacto = 2.776 (2018)

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

Stolf AR, Cupertino RB, Müller D, Sanvicente-Vieira B, Roman T, **Vitola ES**, Grevet EH, von Diemen L, Kessler FHP, Grassi-Oliveira R, Bau CHD, Rovaris DL, Pechansky F, Schuch JB.

Abstract

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

Artigo anexo #4

Publicado no periódico: Journal of Psychiatric Research 2017 Dec;95:269-275

doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.011.

Fator de Impacto = 4.000 (2017)

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

Müller D, Grevet EH, Panzenhagen AC, Cupertino RB, da Silva BS, Kappel DB, Mota NR, Blaya-Rocha P, Teche SP, **Vitola ES**, Rohde LA, Contini V, Rovaris DL, Schuch JB, Bau CHD.

Abstract

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

Artigo anexo #5

Publicado no periódico: Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2017;79:120-127.

doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.011

Fator de Impacto = 4.315 (2018)

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

Kappel DB, Schuch JB, Rovaris DL, da Silva BS, Cupertino RB, Winkler C, Teche SP, **Vitola ES**, Karam RG, Rohde LA, Bau CHD, Grevet EH, Mota NR.

Abstract

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common and highly heritable neuropsychiatric disorder. Despite the high heritability, the unraveling of specific genetic factors related to ADHD is hampered by its considerable genetic complexity. Recent evidence suggests that gene-gene interactions can explain part of this complexity. We examined the impact of strongly supported interaction effects between the LPHN3 gene and the NTAD gene cluster (NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2) in a 7-year follow-up of a clinical sample of adults with ADHD, addressing associations with susceptibility, symptomatology and stability of diagnosis. The sample comprises 548 adults with ADHD and 643 controls. Entropy-based analysis indicated a potential interaction between the LPHN3-rs6551665 and TTC12-rs2303380 SNPs influencing ADHD symptom counts. Further analyses revealed significant interaction effects on ADHD total symptoms ($p=0.002$), and with hyperactivity/impulsivity symptom counts ($p=0.005$). In the group composed by predominantly hyperactive/impulsive and combined presentation, the presence of LPHN3-rs6551665 G allele was related to increased ADHD risk only in individuals carrying the TTC12-rs2303380 AA genotype ($p=0.026$). Also, the same allelic constellation is involved in maintenance of ADHD in a predominantly hyperactive/impulsive or combined presentation after a 7-year follow-up ($p=0.008$). These observations reinforce and replicate previous evidence suggesting that an interaction effect between the LPHN3 gene and the NTAD cluster may have a role in the genetic substrate associated to ADHD also in adults. Moreover, it is possible that the interactions between LPHN3 and NTAD are specific factors contributing to the development of an ADHD phenotype with increased hyperactivity/impulsivity that is maintained throughout adulthood.

Artigo anexo #6

Publicado no periódico: Acta Psychiatrica Scandinavica 2017; 136(2):210-219.

doi: 10.1111/acps.12757.

Fator de Impacto = 6.790 (2016)

Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults

Karam RG, Rovaris DL, Breda V, Picon FA, Victor MM, Salgado CAI, **Vitola ES**, Mota NR, Silva KL, Meller M, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD.

OBJECTIVE: There is a lack of available information on the trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) dimensions during adulthood. This study investigates the course and the predictors of change for each ADHD domain in a clinical sample of adults with ADHD.

METHOD: Adults with ADHD (n = 344) were followed up for 7 years, with a final retention rate of 66.0%. Trajectories of inattention, hyperactivity, and impulsivity and their potential predictors were examined.

RESULTS: On average, symptoms declined in all ADHD domains during follow-up. Despite this, rises in inattentive, hyperactive, and impulsive symptoms were observed in approximately 13%, 25%, and 17% of patients respectively. Different predictors influenced the trajectory of each ADHD dimension. Oppositional defiant disorder and social phobia were associated with the maintenance of symptoms, while alcohol use disorder was associated with both maintenance and rise of symptoms.

CONCLUSION: Unexpectedly, a rise in the symptoms after 7 years was not uncommon in adults with ADHD. Prevalent comorbidities have the potential to influence the neurodevelopment and the trajectory of ADHD. Therefore, such predictors should be investigated in population cohorts to better characterize the course of ADHD. Additionally, these findings may be relevant in prevention studies and in strategies for ADHD treatment.

Artigo anexo # 7

Publicado no periódico: Psychiatry Research, 2017, 250:136-140

doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.072.

Fator de Impacto = 2.223 (2017)

Resilience to traumatic events related to urban violence and increased IL10 serum levels.

Teche SP, Rovaris DL, Aguiar BW, Hauck S, **Vitola ES**, Bau CHD, Freitas LH, Grevet EH.

Abstract

The exposition to traumatic events related to urban violence is epidemic in Brazil, with rate of 80% in the general population, and is becoming a major cause of post-traumatic stress disorder (PTSD). The objective of the study was to compare serum levels of pro-inflammatory interleukin-6 (IL-6) and anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in PTSD and resilient individuals. We hypothesized that resilient individuals present an attenuated pro-inflammatory and enhanced anti-inflammatory state. We conducted a case-control study comparing 30 resilient individuals and 30 PTSD patients exposed to traumatic events related to urban violence. The groups were evaluated using Self-Report Questionnaire (SRQ-20), Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) and the Davidson Trauma Scale. For all individuals, blood samples were collected to determine IL-6, IL-10 and cortisol serum levels. All samples were frozen at -80°C until the assay and were analyzed with the same immunoassay kit and in duplicates. The resilient group presented higher IL-10 levels than PTSD patients [mean (CI95%); 1.03 (0.52-2.08) pg/mL vs. 0.29 (0.20-0.43) pg/mL; P=0.002]. There were no differences in terms of IL-6 or cortisol levels. The results provided evidence for increased levels of IL-10 in resilient individuals when compared to PTSD patients, probably conferring them a better anti-inflammatory response after exposition.

Artigo anexo # 8

Publicado no periódico: European Neuropsychopharmacology. 2017, 27:239-247.

doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.01.007.

Fator de Impacto = 4.129 (2017)

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

Cupertino RB, Schuch JB, Bandeira CE, da Silva BS, Rovaris DL, Kappel DB, Contini V, Salatino-Oliveira A, **Vitola ES**, Karam RG, Hutz MH, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD, Mota NR.

Abstract

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder, affecting both children and adults. The Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment REceptors (SNARE) complex has been implicated in ADHD pathophysiology since it is a key component of neurotransmitter release events and neurodevelopment processes, and SNPs in this complex have been associated with ADHD. Here we aim to analyze the effects of SNARE complex variants on ADHD susceptibility and its clinical heterogeneity in affected adults. We tested the association between ADHD and polymorphisms on the SNARE genes STX1A (rs2228607), SYT1 (rs1880867 and rs2251214), VAMP2 (26bp Ins/Del) and SNAP25 (rs6108461 and rs8636) on a sample comprised of 548 adults with ADHD and 644 non-affected controls. Regarding clinical heterogeneity, we further investigated the effects of associated SNPs on age at onset of impairment due to ADHD and on relevant externalizing behaviors (i.e. school suspensions/expulsions and problems with law/authority) and comorbidities (i.e. Substance Use Disorder, Oppositional Defiant Disorder, Conduct Disorder and Antisocial Personality Disorder). We replicated a previously reported association between SYT1-rs2251214 and ADHD in adulthood. This SNP was also associated with age at onset of impairment due to ADHD symptoms and with a range of externalizing phenotypes. These findings involving SYT1 suggest that variation in neurotransmitter exocytosis mechanisms may represent an underlying genetic factor shared by a spectrum of externalizing behaviors and disorders, including - but not restricted to - ADHD.

Artigo anexo #9

Publicado no periódico: Journal of Affective Disorder, 2016, 205:282-288.

doi: 10.1016/j.jad.2016.08.008.

Fator de Impacto = 3.432 (2016)

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

da Silva BS, Rovaris DL, Schuch JB, Mota NR, Cupertino RB, Aroche AP, Bertuzzi GP, Karam RG, **Vitola ES**, Tovo-Rodrigues L, Grevet EH, Bau CH.

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

METHODS: The association of the CRHR1 SNPs rs12944712, rs110402, and rs878886 with MDD was evaluated in 629 Brazilian adults of European descent recruited from the general population [180 (28.6%) with lifetime MDD]. The sample was subdivided according to sex and smoking status. **RESULTS:** Among nonsmokers, there were nominal associations between MDD and all tested SNPs (rs12944712, $P=0.042$; rs110402, $P=0.031$, and rs878886, $P=0.040$), regardless of sex. In addition, there were significant effects of rs110402 in women ($P_{\text{corr}}=0.034$) and rs878886 in men ($P_{\text{corr}}=0.013$). Among lifetime smokers, there were no significant associations between CRHR1 SNPs and MDD. **LIMITATIONS:** The lack of a depression rating scale; scarcity of information on the functionality of the CRHR1 SNPs; and relatively small sample sizes in some subgroups.

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

Artigo anexo #10

Publicado no periódico: American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics, 2015, 168:433-444.

doi: 10.1002/ajmg.b.32317.

Fator de Impacto = 3.79 (2018)

NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2 gene cluster and the clinical and genetic heterogeneity of adults with ADHD.

Mota NR, Rovaris DL, Kappel DB, Picon FA, **Vitola ES**, Salgado CA, Karam RG, Rohde LA, Grevet EH, Bau CH.

Abstract

Dysfunctions of the dopaminergic system have been implicated on the etiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Meta-analyses addressing the association of the dopamine receptor D2 (DRD2) gene and ADHD were inconclusive due to excessive heterogeneity across studies. Both the great phenotypic heterogeneity of ADHD and the complexity of the genomic region where DRD2 is located could contribute to the inconsistent findings. Most previous DRD2 studies focused on the well-known Taq1A (rs1800497) SNP, which is actually placed in a neighbor gene (ANKK1). These two genes, together with NCAM1 and TTC12, form the NTAD gene cluster on Chr11q22-23. In order to address the reasons for the high heterogeneity previously reported on DRD2 effects on ADHD, this study investigates the role of NTAD variants on ADHD susceptibility in adults and on the modulation of comorbidity and personality profiles in these patients. Functional polymorphisms from NTAD were analyzed, both individually and in haplotypes, on a sample of 520 adults with ADHD and 630 non-ADHD controls. No direct association of NTAD variants with ADHD susceptibility itself was observed. However, different NTAD polymorphisms and haplotypes were associated to various phenotypes relevant to the clinical heterogeneity of ADHD, including Major Depressive Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Harm Avoidance and Persistence temperament scores. Therefore, these findings represent a possible explanation for the multiple conflicting findings regarding polymorphisms in this genomic region in psychiatry. The NTAD cluster may comprise a variety of independent molecular influences on various brain and behavior characteristics eventually associated with ADHD comorbidities and personality traits.

Artigo anexo #11

Publicado no periódico: Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2016, 50:557-65.

doi: 10.1177/0004867415609421.

Fator de Impacto = 4.036 (2016)

Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample.

Breda V, Rovaris DL, Vitola ES, Mota NR, Blaya-Rocha P, Salgado CA, Victor MM, Picon FA, Karam RG, Silva KL, Rohde LA, Bau CH, Grevet EH.

OBJECTIVES: In accordance with consolidated clinical practice, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition suggests a key role of collateral information in the evaluation of retrospective childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults despite poor evidence supporting its use. This study aims to assess the incremental value of collateral information on the presence of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms when evaluating adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

METHODS: Adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (n = 449) and non-attention-deficit/hyperactivity disorder subjects (n = 143) underwent an extensive clinical assessment based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition criteria. For patients, retrospective collateral information regarding childhood attention-deficit/hyperactivity disorder was obtained and used to sort them into two groups: agreement (n = 277) and disagreement (n = 172) between self- and collateral reports. We compared demographic, clinical and response to treatment profiles among groups to test the relevance of collateral information on the specific issue of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms.

RESULTS: Both attention-deficit/hyperactivity disorder groups had higher rates of several comorbidities (oppositional defiant, conduct, substance use and bipolar disorders; all $p < 0.001$) and impairments than controls. Disagreement between self- and collateral reports on childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms occurred in 38% of patients. Overall, attention-deficit/hyperactivity disorder disagreement and agreement groups had similar profiles in response to treatment and comorbidity, and the few differences detected in impairment measures were of small magnitude ($\eta^2 < 0.05$).

CONCLUSION: Although collateral report has an important role for diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children, it has no incremental value in the evaluation of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with a self-reported history of attention-deficit/hyperactivity disorder assessed in clinical settings.

Artigo anexo #12

Publicado no periódico: Psychological Medicine, 2015, 45:2045-56.

doi: 10.1017/S0033291714003183.

Fator de Impacto (2015) = 5.491

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

Karam RG, Breda V, Picon FA, Rovaris DL, Victor MM, Salgado CA, **Vitola ES**, Silva KL, Guimarães-da-Silva PO, Mota NR, Caye A, Belmonte-de-Abreu P, Rohde LA, Grevet EH, Bau CH.

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

METHOD: A 7-year follow-up study of adults with ADHD (n = 344, mean age 34.1 years, 49.9% males) was conducted. Variables from different domains (social demographics, co-morbidities, temperament, medication status, ADHD measures) were explored with the aim of finding potential predictors of ADHD persistence.

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

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