

Faculdade de Medicina
Mestrado em Psiquiatria

Francisco Grendene Botti

**A RELEVÂNCIA CLÍNICA DO RELATO DISCREPANTE DE TERCEIROS SOBRE
SINTOMAS ATUAIS DE TDAH DE PACIENTES ADULTOS**

Porto Alegre

2021

Francisco Grendene Botti

**A RELEVÂNCIA CLÍNICA DO RELATO DISCREPANTE DE TERCEIROS SOBRE
SINTOMAS ATUAIS DE TDAH DE PACIENTES ADULTOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet

Porto Alegre

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Botti, Francisco
A RELEVÂNCIA CLÍNICA DO RELATO DISCREPANTE DE
TERCEIROS SOBRE SINTOMAS ATUAIS DE TDAH DE PACIENTES
ADULTOS / Francisco Botti. -- 2021.
97 f.
Orientador: Eugenio Grevet.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. TDAH adulto. 2. Informação de terceiros. 3.
Relato de informantes. 4. Sintomas atuais. 5. Escores
poligênicos. I. Grevet, Eugenio, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Francisco Grendene Botti

A RELEVÂNCIA CLÍNICA DO RELATO DISCREPANTE DE TERCEIROS SOBRE SINTOMAS ATUAIS DE TDAH DE PACIENTES ADULTOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Escolha a área da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientador: Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet

Aprovada em: Porto Alegre, 22 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet - UFRGS

Nome e titulação do orientador
Instituição do orientador

Profa. Dra. Maria Paz Loayza Hidalgo - UFRGS

Nome e titulação do membro da banca
Instituição do membro da banca

Profa. Dra. Neusa Sica da Rocha - UFRGS

Nome e titulação do membro da banca
Instituição do membro da banca

Prof. Dr. Douglas Teixeira Leffa - UFRGS

Nome e titulação do membro da banca
Instituição do membro da banca

AGRADECIMENTOS

Não somente a conclusão, mas o longo transcorrer, deste trabalho somente foram possíveis graças a ajuda de todos aqueles que me proporcionaram essa oportunidade. Uma oportunidade de trabalhar junto de um grupo não somente produtivo, mas incentivador, compreensivo e aberto. Uma oportunidade de transitar no meio acadêmico como um participante que, apesar da inexperiência, conseguiu aprender muito não somente sobre o tema de pesquisa, mas sobre a diferença que cada um pode fazer dentro do campo científico. Agradeço ao Prof. Flávio Shansis, quem me oportunizou em um primeiro momento o contato com a pesquisa, e quem me apresentou a meu orientador. Agradecimento especial cabe ao meu orientador, Eugênio, que ao dar corpo físico à ideia da ciência e da pesquisa, demonstrou até mais do que explicou sobre psiquiatria e sobre os pesos e medidas daquilo que se faz realmente importante nas diferentes fases da formação médica. Explicou conteúdos, técnica. Demonstrou paciência, tolerância, liderança e empatia. Agradeço especialmente por ter aberto as portas do grupo do ProDAh-A para que esta experiência pudesse ser vivida.

Gostaria de agradecer àqueles que atuaram muito antes da minha chegada e a quem sequer tive a oportunidade de conhecer, mas que certamente foram instrumentais desde cada coleta, tabulação, conferências, até a construção do artigo. Aos mestres Claiton, Vitola, Diego, Vitor, Katiane, e muitos outros que sempre estiveram presentes e disponíveis para discussões, orientações, correções e trocas de ideias.

Finalmente, em uma esfera mais pessoal, gostaria de agradecer a amigos e familiares que estiveram junto, ainda que geograficamente distantes, a cada passo dessa trajetória.

RESUMO

O diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em adultos é frequentemente baseado em entrevista clínica suplementada, geralmente, por informações obtidas por meio de escalas de autoavaliação, testes neuropsicológicos e informações de terceiros. Apesar de ser recomendado pelos manuais diagnósticos, obter informação colateral pode demandar tempo e acarretar custos desnecessários, principalmente porque sua validade ainda não foi confirmada. Neste estudo, nosso objetivo é testar a validade diagnóstica incremental da utilização de informação de terceiros sobre a presença de sintomas de TDAH em pacientes adultos avaliados em uma clínica especializada. Foi coletada informação de colaterais de 572 adultos diagnosticados com TDAH em uma clínica especializada. A partir dos dados fornecidos pelos familiares, foi elaborado um índice de concordância entre pacientes e informantes em relação a sintomas atuais, e os pacientes foram classificados como tendo informantes que: 1) reportaram menos sintomas que os próprios pacientes, 2) que concordaram com os pacientes, e 3) informantes que reportaram mais sintomas que os pacientes. Os grupos foram testados em relação a correspondências e diferenças de características demográficas, comorbidades, perfil neuropsicológico, resposta ao tratamento e persistência do diagnóstico após seguimento de 7 anos. Também foram testados escores de riscos poligênicos (PRS) para TDAH, transtornos psiquiátricos que compartilham variáveis genéticas comuns de risco e para escores poligênicos de características clínicas associadas com o TDAH. Foi observado que aproximadamente 80% dos informantes concordaram ou referem mais sintomas que os pacientes. Colaterais reportam mais sintomas atuais do que pacientes com frequência significativamente maior em pacientes do sexo masculino e com um menor nível educacional. Entretanto, estes pacientes apresentavam PRS para TDAH maiores que os pacientes que concordavam com seus colaterais. Aqueles pacientes, com informantes que reportaram menos sintomas que eles próprios, apresentaram níveis significativamente maiores de sintomas detectados pelos clínicos, maior prejuízo autorreferido, melhor desempenho nos testes neuropsicológicos e maior persistência do diagnóstico de TDAH após 7 anos de seguimento. Além disso, estes pacientes apresentaram maiores PRS para transtorno do espectro autista e escores poligênicos associados a melhores níveis de escolaridade. Nossos resultados demonstraram que obter informação colateral pode ser válido para detectar pacientes que subestimam seus sintomas, já que estes, como grupo, apresentam maiores escores de risco poligênico para TDAH. Este fenômeno pode ser entendido como um viés positivo de autoavaliação (*positive illusory bias*), onde os indivíduos com TDAH tendem a superestimar suas capacidades. Dessa forma, a obtenção de informação colateral sobre sintomas atuais para corroborar o diagnóstico clínico de TDAH em adultos parece em grande parte redundante. Porém, em uma parcela significativa desta população com problemas de autoavaliação ela pode ser válida.

Palavras-chave: TDAH adulto, Informações de terceiros, relato de informantes, informação colateral, sintomas atuais, escores poligênicos

ABSTRACT

The diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults is based on a clinical interview supplemented, usually with information obtained through self-assessment scales, neuropsychological tests, and information from third parties. Although diagnostic manuals are recommended, obtaining collateral information can be time-consuming and entail unnecessary costs, mainly because its validity has not yet been confirmed. In this study, our objective is to assess the incremental diagnostic validity of the use of third-party information on the presence of ADHD symptoms in adult patients evaluated in a specialized clinic. Complementary information was collected from 572 adults diagnosed with ADHD in a specialized clinic. Based on the data provided by family members, a concordance index was developed between patients and informants regarding current symptoms, and patients were classified as informants who: 1) reported fewer symptoms than the patients themselves, 2) who agreed with the patients, and 3) informants who reported more symptoms than patients. The groups were tested for coincidences and differences in demographic characteristics, comorbidities, neuropsychological profile, treatment response, and diagnosis persistence after a 7-year follow-up. In addition, polygenic risk scores (PRS) for ADHD, psychiatric disorders that share common genetic risk, and polygenic scores for clinical features associated with ADHD were evaluated. It was observed that 80% of the informants agreed with patients or overreported symptoms. Collaterals reported more current symptoms more frequently in males and patients with a lower educational level. This group of patients had a higher PRS for ADHD than patients who agreed with their collaterals on current symptoms. Those patients who had informants reporting fewer symptoms than themselves, showed significantly higher symptoms detected by the physician, greater self-reported impairment, better performance on neuropsychological tests, and greater persistence of the ADHD diagnosis after seven years of follow-up. Furthermore, these patients had higher PRS for autism spectrum disorder and polygenic scores to intelligence and achieved higher levels of education. Our results show that obtaining collateral information can be valid to detect patients who underestimate their symptoms since this group had higher polygenic risk scores for ADHD. This phenomenon can be understood as positive illusory bias, where people with ADHD tend to overestimate their abilities. Therefore, obtaining collateral information about current symptoms to support the clinical diagnosis of ADHD in adults appears largely redundant; in a significant portion of this population with self-awareness problems, it may be valid.

Keywords: ADHD in adults, third party information, informant report, collateral information, current symptoms, polygenic scores.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA - *American Psychiatry Association*
ASRS - *Adult Self-report Rating Scale*
BAARS - *Barkley's Adult ADHD Rating Scale*
CANTAB - *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*
CR - *Collateral Report*
DDt - *Direct Digit Test*
IDt - *Indirect Digit Test*
DSM - *Diagnostic Statistical Manual*
FTT - *Finger Tapping Test*
HCPA - *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*
QI - *Quociente de Inteligência*
K-SADS - *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*
MINI - *Mini International Neuropsychiatric Interview*
NPt - *Neuropsychological Testing (Testagem Neuropsicológica)*
PRS - *Polygenic Risk Score*
PGS - *Polygenic Score*
SNAP - *Swanson, Nolan, and Pelham, Version IV scale*
SCID - *Structured Clinical Interview for DSM*
SR - *Self Report*
SSb - *Spatial Span Backwards*
SSf - *Spatial Span Forward*
SSRT - *Stop-Signal Reaction Time*
SUD - *Transtorno por Uso de Substâncias Psicoativas*
TDAH - *Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade*
WM - *Memória de Trabalho*

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	03
2. DESENVOLVIMENTO.....	05
2.1 O DIAGNÓSTICO DO TDAH.....	05
2.2 DESAFIOS DIAGNÓSTICOS DECORRENTES DA HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA DO TDAH.....	07
2.3 O TDAH EM ADULTOS.....	08
2.4 COMORBIDADES ASSOCIADAS AO TDAH EM ADULTOS.....	09
2.5 PREJUÍZOS ASSOCIADOS AO TDAH EM ADULTOS.....	10
2.6 O DIAGNÓSTICO DO TDAH EM ADULTOS.....	10
2.7 USO DE FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARES EM ADULTOS.....	11
2.8 O USO DA INFORMAÇÃO COLATERAL EM ADULTOS.....	13
3.JUSTIFICATIVA.....	14
4.OBJETIVOS.....	15
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
5. METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	17
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	17
5.2 AMOSTRA.....	17
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	17
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	17
5.5 PROTOCOLO CLÍNICO E INSTRUMENTOS.....	18
5.6 ESTATÍSTICA.....	21
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	22
6. ARTIGO.....	23
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
4. BIBLIOGRAFIA.....	50
ANEXO A – K-SADS.....	76
ANEXO B – SNAP-IV.....	78
ANEXO C – BAARS (pessoal)	79

ANEXO D – BAARS (informante)	82
ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	87
ANEXO F – Aprovação da Comissão de Ética.....	89

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento com início na infância, que persiste na maioria dos afetados na idade adulta (Breda et al., 2021). Caracteriza-se por um padrão crônico e pervasivo de desatenção, hiperatividade e impulsividade, causando prejuízo significativo em diversas áreas da vida dos indivíduos (APA, 2013). O prejuízo causado pelo TDAH engloba especialmente aquelas áreas que demandam desempenho cognitivo (Faraone et al., 2021; Ramos et al., 2020), estando associado com desvantagens cognitivas e pior desempenho escolar (Korrel et al., 2017; Pievsky and McGrath, 2018;), assim como um maior risco de abandono escolar (Breslau et al., 2011; Canu et al., 2020; Fleming et al., 2017).

A prevalência do transtorno pode variar conforme a faixa etária e o sexo (Faraone et al., 2015). Na infância, estima-se uma prevalência média por volta de 5%, sendo três vezes mais frequente em meninos do que em meninas (Polanczyk et al., 2007). Em adultos, a prevalência encontra-se ao redor dos 3%, afetando homens e mulheres na mesma proporção (Fayyad et al., 2017; Simon et al., 2009). Há, entretanto, estudos populacionais demonstrando que a prevalência em adultos pode estar acima dos 4% e afetando predominantemente as mulheres (London & Landes, 2021; Matte et al., 2012; Song et al., 2021; Vitola et al., 2017). O TDAH em adultos é um transtorno relativamente comum, apesar de ser pouco diagnosticado (Magnin & Maurs, 2017).

Pacientes com TDAH de qualquer faixa etária apresentam comorbidades psiquiátricas que iniciam mais cedo e são mais graves, além de levar a uma maior mortalidade do que controles (Sun et al., 2019). A presença concomitante de outros transtornos dificulta a detecção do TDAH em adultos, atrasando o tratamento adequado destes pacientes e aumentando o prejuízo ao longo da vida (Katzman et al., 2017).

O custo econômico do TDAH em adultos é elevado, com estimativas chegando a valores entre 2 e 20 bilhões de dólares ao ano, na América do Norte (Chibber et al., 2021). Portadores de TDAH têm maiores gastos em saúde, maior perda de renda e recebem mais benefícios sociais do que a população geral

(incremento de mais de 20 mil euros ao ano), sendo que o prejuízo associado a emprego e renda apresenta incremento crescente até o evento do diagnóstico, sem jamais se extinguir (Du Rietz et al., 2020; Jennum et al., 2020; Libutzki et al., 2019).

A etiologia do transtorno é multifatorial, onde fatores genéticos e ambientais atuam como seus determinantes, sendo que a herdabilidade do TDAH é estimada em 76%, uma das maiores dentre os transtornos psiquiátricos (Faraone & Larsson, 2019). Fatores como obesidade e tabagismo materno, baixo peso ao nascer, níveis séricos diminuídos de vitamina D e progenitores com TDAH podem ser considerados fatores de risco para TDAH, mas há dificuldade em estabelecer uma causalidade clara entre esses fatores e o transtorno (Kim et al., 2020). Estudos de neuroimagem indicam que crianças com TDAH apresentam menor volume cerebral global, além de terem uma menor espessura cortical, especialmente em regiões temporais do que controles saudáveis (Hoogman et al., 2019). Entretanto, estas medidas cerebrais, além de não terem sido observadas em adolescentes mais velhos e adultos, não foram capazes de diferenciar claramente entre casos e controles nas crianças, não permitindo seu uso como uma ferramenta diagnóstica.

Estudos de varredura genética demonstraram que há pelo menos 12 loci com 304 variantes genéticas associadas com o transtorno (Demontis et al., 2019; Li & He, 2021). Além disso, o TDAH compartilha genes de risco em comum com outros transtornos psiquiátricos, principalmente com a depressão, o transtorno bipolar e a esquizofrenia (Antilla et al., 2018; Bulik-Sullivan et al., 2015). A variação do risco explicada por tais escores chega a aproximadamente de 1% a 15%, vindo em auxílio de uma estratificação de risco, indicando indivíduos mais vulneráveis a uma condição clínica (Visscher et al., 2017). Estudos de varredura genômica (GWAS) podem ser importantes na determinação da etiologia multifatorial e complexa de transtornos como o TDAH, porque permitem determinar alelos de risco, assim como quantificar o risco que individualmente cada alelo determina, atribuindo pesos diferentes para cada um deles (Ni et al., 2021; Purcell et al., 2009).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 O DIAGNÓSTICO DO TDAH

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5), para se chegar ao diagnóstico é necessário que a criança afetada tenha no mínimo seis de nove sintomas de desatenção ou seis sintomas de nove de hiperatividade. Indivíduos no final da adolescência e adultos, entretanto, precisam apresentar apenas 5 sintomas de nove em uma das dimensões sintomatológicas. Além disso, para o diagnóstico definitivo em qualquer idade, é necessário que os sintomas causem prejuízos em pelo menos duas áreas da vida (p.ex., trabalho, estudos, vida de relações) e que alguns dos sintomas já estejam presentes antes dos 12 anos de idade (APA, 2013) - Vide Tabela 1. O diagnóstico do TDAH é clínico, não havendo exames complementares que tenham validade diagnóstica comparável à entrevista realizada pelo médico (Sibley, 2021).

Na infância, a confiabilidade dos autorrelatos sobre a presença de sintomas tem menor validade diagnóstica (Emeh et al., 2018; Lundervold et al., 2021), dessa forma, o diagnóstico de crianças menores se dá através de entrevistas com os pais e professores (APA, 2013; Dalrymple et al., 2020; Drechsler et al., 2020). Quando os pacientes atingem uma maior capacidade de auto-observação e de comunicação verbal, o relato de terceiros vai perdendo valor preditivo e o autorrelato vai ganhando terreno como a informação mais válida, principalmente em adolescentes mais velhos e adultos (Faraone et al., 2015; Sibley et al., 2012a; Steward et al., 2017).

Em adultos, o diagnóstico está baseado primordialmente nas informações clínicas coletadas diretamente com o paciente em entrevistas individuais (Faraone et al., 2015). Apesar disso, pode ser necessário fazer uso de ferramentas complementares para acessar aspectos específicos pertinentes a cada caso (Faraone et al., 2021; Sibley, 2021). Nesse sentido, o uso coadjuvante de escalas de autoavaliação para detectar a presença de sintomas ou características associadas também é uma prática muito comum na clínica do TDAH (Kessler et al., 2005; Silverstein et al., 2018). Da mesma forma, a

realização de testes neuropsicológicos pode permitir detectar alterações específicas das funções executivas (por exemplo, memória de trabalho ou uso de símbolos) e de inteligência, comum no TDAH, auxiliando na avaliação prognóstica (Nikolas & Nigg., 2013; Kamradt et al., 2014). O uso otimizado dessas ferramentas ocorre quando sua aplicação é feita em conjunto com o resultado da avaliação clínica, não podendo ser usadas isoladamente como ferramentas diagnósticas (Nikolas et al., 2019).

Escalas e entrevistas com informantes colaterais (geralmente familiares e pessoas próximas) são recomendadas para auxiliar na identificação de sintomas e prejuízos atuais e durante a infância (APA, 2013). No caso de adultos, existe a recomendação de buscar informações colaterais de múltiplos informantes, tanto para confirmar a presença de sintomas na infância (Adler & Cohen, 2004; Sibley 2012b), quanto para se quantificar e confirmar sintomas atuais (Sibley et al., 2021). Este método diagnóstico complementar pode incrementar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico (Sibley et al., 2012a, 2017; Saleh et al., 2018; Butzbach et al., 2021a). Entretanto, para o diagnóstico de pacientes adultos, a validade do uso de informações de terceiros para se chegar ao diagnóstico definitivo tem sido questionada, principalmente, ao que se refere à informação retrospectiva (Breda et al., 2016, 2020).

O uso de escores de risco poligênico tem tido um uso promissor para determinar a predição de transtornos neurocomportamentais e fenótipos associados (Wand et al., 2021), e demonstrou-se uma ferramenta válida na determinação do prognóstico e da resposta terapêutica em campos como a cardiologia (Natarajan, 2018). Embora não haja suporte definitivo para sua aplicabilidade em substituição ao diagnóstico clínico (Ni et al., 2021), os PGS podem se tornar ferramentas utilizadas para predição do risco genético de determinada patologia em um indivíduo com sintomas, com potencial para tornar-se um marcador biológico dos transtornos psiquiátricos em um futuro breve (Palk et al., 2019; Wray et al., 2007), especialmente se usados em conjunto com dados clínicos (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021). No TDAH, estes marcadores de risco têm o potencial de funcionar como ferramentas diagnósticas, para o diagnóstico diferencial com outros transtornos, determinar o risco para a presença de determinadas comorbidades comuns em portadores

do transtorno, e prever o curso dos sintomas ao longo da vida, assim como a resposta ao tratamento (Agnew-Blais et al., 2021; Jansen et al., 2020; Jarret & Ollendicket al., 2008; Rutter et al., 2006).

Os PGS (ou PRS - polygenic risk score) para TDAH é robusto e parece operar de modo dose-dependente, explicando entre 3,6% e 4% da variância fenotípica do transtorno (Li and He, 2021), ou porcentagem maiores da variância, se observado em conjunto com fatores como sexo e idade (LaBianca et al., 2021). O maior valor preditivo positivo é observado naqueles diagnosticados com TDAH e comportamentos relacionados ao TDAH, sendo que também foram encontradas associações com comportamentos externalizantes, nível educacional e aspectos cognitivos (Ronald et al., 2021) e escore mais elevado naqueles com TDAH persistente na idade adulta (Agnew-Blais et al., 2021). Apesar desses avanços, o diagnóstico do TDAH continua sendo uma tarefa exclusivamente clínica, baseado em critérios diagnósticos subjetivos e objetivos (Darlymple et al., 2020; Sibley, 2021).

2.2 DESAFIOS DIAGNÓSTICOS DECORRENTES DA HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA DO TDAH

O TDAH tem uma grande heterogeneidade fenotípica, com apresentações sendo caracterizadas conforme a predominância da desatenção, da hiperatividade/impulsividade, ou pela combinação destas duas (APA, 2013). Na infância, há uma predominância de sintomas de hiperatividade/impulsividade, enquanto em adultos a desatenção é predominante, estando associada a importantes prejuízos (Fuller-Thomson et al., 2020; Posner et al., 2020). Na adolescência, os sintomas de TDAH tendem a reduzir de intensidade, podendo ocorrer remissão do quadro no final da adolescência em aproximadamente 20% dos casos (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006; Hill & Schoener, 1996; Posner et al., 2020).

A intensidade dos sintomas no final da adolescência é um dos fatores mais importantes para que ocorra a persistência dos sintomas (Caye et al., 2016). Um estudo de coorte, que acompanhou 347 indivíduos com TDAH apresentando uma combinação de sintomas de desatenção e

hiperatividade/impulsividade a partir dos 11 anos até o início da vida adulta, demonstrou que a persistência do quadro ocorreu em aproximadamente 86% dos casos (van Lieshout et al., 2016). Além disso, indivíduos que tiveram remissões no final da adolescência podem cursar na vida adulta uma apresentação intermitente dos sintomas, comparável com o observado nos transtornos de ansiedade (Sibley et al., 2021).

A persistência do diagnóstico na vida adulta ocorre em 80% dos casos detectados na infância (Moffit et al., 2015; Sibley et al., 2016). Além disso, ao redor de 20% dos casos adultos têm seu início no final da adolescência ou início da vida adulta: um fenômeno mais comum em mulheres e naqueles com níveis de inteligência maiores (Breda et al., 2021). Ainda, a remissão total dos sintomas na vida adulta é um fenômeno que ocorre em aproximadamente 14% dos casos diagnosticados na vida adulta (Karam et al., 2015).

2.3 O TDAH EM ADULTOS

O primeiro relato reconhecido como sendo um quadro de TDAH foi escrito pelo filósofo Teofrasto há mais de 2500 anos e descreve um homem adulto que apresenta uma desatenção acentuada, que lhe causa enormes prejuízos familiares, sociais e econômicos (Victor et al., 2018). As primeiras descrições médicas são datadas da segunda metade do século XVIII, onde foram descritas as principais características do TDAH em adultos, inclusive o perfil sintomatológico, a presença de comorbidades e as propostas de tratamentos nos tratados dos médicos Melchior Adam Weikard e Alexander Crichton (Barkley and Peters, 2012). Após esse período, o TDAH não é citado na literatura médica conhecida, sendo “redescoberto” no início do século XX através dos trabalhos dos pediatras Heinrich Hoffmann (1884) e Frederick Still (1902), entretanto, com ênfase no TDAH de crianças. Foi definitivamente incorporado à tradição médica apenas depois de uma pandemia global de encefalite de Von Economo em 1918, onde crianças previamente hípidas passaram a apresentar dificuldades cognitivas depois do quadro viral (Cheyette & Cummings, 1995), e da descoberta de um tratamento efetivo com psicoestimulantes em 1937 (Bradley C, 1937).

Durante a maior parte do século XX até a publicação dos trabalhos de Paul Wender na década de 70, o TDAH era considerado um transtorno comportamental restrito à infância, com persistência “residual” na vida adulta (Wood et al., 1976). Essa noção era fundada em resultados de estudos de seguimento clínicos e não populacionais (Breda et al., 2021). Estudos clínicos de seguimento sugeriram que havia um declínio de 50% no diagnóstico a cada 5 anos de acompanhamento, e levando a uma prevalência estimada em 0.05% aos 40 anos de idade (Hill & Schoen, 1996). Estudos mais recentes mostraram que a persistência do TDAH com sintomas atenuados e prejuízo funcional persistente é muito comum, servindo para um refinamento dos critérios diagnósticos em adultos (Biederman et al., 2000; Cherkasova et al., 2021; Faraone et al., 2006; Song et al., 2021).

A persistência do TDAH na idade adulta se dá principalmente em indivíduos com quadros com maior intensidade dos sintomas, em pessoas que sofreram maiores prejuízos na vida acadêmica e laboral, que apresentam transtorno de oposição e desafio, transtorno de conduta e transtornos de ansiedade associados, assim como em indivíduos que apresentam graves dificuldades psicológicas e socioeconômicas (Aduen et al., 2018; Biederman et al., 1996; Ebejer et al., 2012; Faraone et al., 2015, 2021; Guelzow et al., 2016; Zalsman et al., 2016). Estudos populacionais de seguimento de indivíduos desde o nascimento até a vida adulta demonstraram a possibilidade de TDAH com início tardio, ocorrendo no final da adolescência e início da vida adulta (Agnew-Blais et al., 2016; Caye et al., 2016; Moffit et al., 2015), em uma proporção por volta de 20% dos casos (Breda et al., 2020).

2.4 COMORBIDADES ASSOCIADAS AO TDAH EM ADULTOS

As comorbidades são muito frequentes em adultos, chegando a atingir aproximadamente de 70% a 80% dos portadores de TDAH (Grevet et al., 2006; Tsai et al., 2019). As comorbidades mais comuns em pacientes adultos são os transtornos de ansiedade, de humor, do neurodesenvolvimento e o uso de substâncias. Estudo com dados de 3.795 indivíduos mostrou que adultos diagnosticados com TDAH apresentaram prevalências de distúrbio de conduta

(57,8%) e transtorno de personalidade antissocial (35,5%) mais elevadas que aqueles sem o diagnóstico (6,9% e 3,4%, respectivamente) (Ebejer et al., 2012). Além disso, transtornos do controle dos impulsos, como a automutilação e as tentativas de suicídio, são muito frequentes (Chen et al., 2018; Hinshaw et al., 2012; Ilbegi et al., 2018). Com relação a comportamentos suicidas, indivíduos com o transtorno apresentam um risco aumentado em 50% (Fuller-Thomson et al., 2020), podendo chegar a ser 9 vezes maior quando há TDAH ocorre concomitante a transtorno de ansiedade generalizada (Yoshimasu et al., 2017), em comparação com indivíduos sem TDAH.

2.5 PREJUÍZOS ASSOCIADOS AO TDAH EM ADULTOS

Os sintomas de TDAH causam prejuízos mais graves nos adultos em decorrência da perda da rede de apoio oferecida por pais, professores e instituições (Gordon & Fabiano, 2019; Magnin et al., 2017;). Além disso, o maior número de problemas psicossociais e comorbidades psiquiátricas acentuam os prejuízos causados pelo próprio TDAH (Fischer et al., 2007; Garcia et al., 2010).

Quando mais significativas, as alterações cognitivas podem refletir no campo ocupacional, sendo necessárias medidas específicas para garantir um desempenho satisfatório (Adamou et al., 2013; Schreuer et al., 2017). Um estudo, que comparou 460 pacientes com TDAH diagnosticados tardiamente (após os 18 anos) com seus irmãos do mesmo sexo sem TDAH, demonstrou que os pacientes tinham tido, ao longo de suas vidas, custos maiores com saúde, atingido um nível menor de educação formal, menor renda e um maior número de períodos de afastamento do trabalho (Daley et al., 2019). Há maior exposição a situações de violência (McCaulay et al., 2015; Mohr-Jensen et al., 2019), envolvimento em mais acidentes e problemas legais do que a população geral (Ginsberg et al., 2010; Romo et al., 2019; Ruiz-Goikoetxea et al., 2018; Vaa, 2014), sendo computada uma diferença média de cerca de 20 mil Euros em gastos anuais devido a questões legais nos indivíduos com TDAH (Daley et al., 2019).

2.6 O DIAGNÓSTICO DO TDAH EM ADULTOS

O diagnóstico de TDAH em adultos é complexo porque a apresentação clínica se modifica dependendo do tipo de sintoma presente (por exemplo, instabilidade afetiva), do tipo de comorbidade presente, e das dificuldades ambientais enfrentadas pelo paciente, como enfrentar o vestibular ou um concurso público (Caye et al., 2021; Jain et al., 2017; Matte et al., 2012; Sibley, 2021). Assim, o DSM-5 preservou a recomendação de buscar informações complementares com terceiros sobre dados da infância, reconhecendo a presença de viés de memória nos pacientes adultos, e sobre prejuízos específicos (APA, 2013).

Uma peculiaridade do diagnóstico em adultos é a necessidade do resgate de informações sobre a infância (APA, 2013). A necessidade de se determinar obrigatoriamente o início do TDAH antes dos 12 anos de idade é um desafio porque, para se obter uma informação confiável, o clínico deve decidir sobre a confiabilidade da memória do paciente. Estudos de seguimento epidemiológicos mostraram que a memória sobre fatos do passado é muito pobre e de pouca validade diagnóstica (Moffitt et al., 2015). No TDAH, o uso de informações retrospectivas de indivíduos com TDAH na vida adulta pode reduzir falsamente a prevalência do transtorno na vida adulta (Vitola et al., 2016; Breda et al., 2021). Uma meta-análise de prevalência global de TDAH em adultos mostrou que a prevalência de TDAH pode cair dos 6,76% quando não se aplica o critério de início na infância, e para os 2,58% quando este critério é aplicado. Caso o critério seja aplicado com rigor, globalmente, significaria negar o diagnóstico a 226 milhões de pessoas (Song et al., 2021).

2.7 USO DE FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARES EM ADULTOS

Assim como ocorre na avaliação de crianças, o uso de escalas autoaplicáveis, testes neuropsicológicos e busca de informantes colaterais são ferramentas recomendadas em suporte à avaliação clínica direta (Young et al., 2016). Entretanto, nenhuma destas alternativas é capaz de substituir, de modo consistente, a avaliação clínica criteriosa para o diagnóstico adequado de TDAH, considerada o padrão ouro (APA 2013; Ramos-Quiroga et al., 2019).

As escalas autoaplicáveis, especialmente em adultos, podem ser instrumentos válidos para rastreio de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, assim como para identificação de prejuízos e comportamentos específicos (Ustun et al. 2017). Apresentam boa correlação com a impressão clínica, porém podem apresentar vieses relacionados à presença de comorbidades e mesmo à própria percepção dos pacientes, não podendo ser consideradas, de modo isolado, como definitivas para o estabelecimento do diagnóstico (Kessler et al., 2005; Marshall et al., 2021).

Apesar de nenhum teste ou bateria neurocognitiva ter conseguido provar a acurácia preditiva positiva que tem a avaliação clínica para o diagnóstico de TDAH (Emser et al., 2018), a associação da entrevista clínica com este tipo de ferramenta incrementa a eficácia diagnóstica (Nikolas et al., 2019). Testes neuropsicológicos podem ser importantes tanto para medir a inteligência ou a extensão de prejuízos global das funções executivas (Diamond et al., 2013; Pievzky et al., 2018; Roth et al. 2013; Silverstein et al., 2018), quanto para identificar prejuízos em funções específicas, como a memória de trabalho, a atenção sustentada e a flexibilidade cognitiva (Marchetta et al., 2008; Matthies et al., 2012; Nikolas et al., 2019). Além disso, os resultados de testes de função executiva apresentam uma boa relação com o prognóstico a longo prazo, principalmente de pacientes com disfunções executivas mais graves (Miller et al., 2012; van Lieshout et al., 2017).

A obtenção de informação objetiva de terceiros para subsidiar a avaliação subjetiva e clínica pode ser uma estratégia válida se considerarmos que pacientes com TDAH podem superestimar ou subestimar seus sintomas, performance e prejuízos (Mörstedt et al., 2015; Knouse & Mitchel, 2015). Pacientes com TDAH de todas as idades podem apresentar cognições desproporcionalmente positivas ou negativas de si mesmo, assim como terem uma tendência a superestimar ou subestimar o próprio desempenho, fenômeno denominado: viés ilusório positivo ou negativo (*Positive and negative Illusory Bias*) (Butzbach et al., 2021b; Emeh et al., 2018; Pievski and McGrath, 2018; Ramachandran et al., 2020; Rizzo et al., 2010; Tu et al., 2019).

2.8 O USO DA INFORMAÇÃO COLATERAL EM ADULTOS

Embora nenhum outro diagnóstico em psiquiatria exija informação colateral como critério diagnóstico (Matte et al., 2012), o DSM-5 requer para o diagnóstico de TDAH que um colateral ratifique a presença de sintomas na infância, quando isso for possível (APA, 2013). Embora haja evidências de que a obtenção de informações de terceiros através de escalas, *checklists* ou entrevistas diretas com familiares possa melhorar a precisão diagnóstica (Dvorsky et al., 2016; Young et al., 2016), a validade da informação colateral sobre sintomas na infância é questionada por estudos clínicos e populacionais (Breda et al., 2016, 2019; Miller et al., 2010; Moffit et al., 2015). Ainda, poucos estudos indicam confiabilidade ou mesmo exploram a validade de tais informações quando relacionadas a sintomas correntes, tanto para corroborar dados diagnósticos, quanto para caracterizar a apresentação clínica (Bramham et al., 2012; Schneider et al., 2015; Breda et al., 2016).

Em relação a sintomas atuais, considera-se que o paciente adulto é uma boa fonte de informação (Ustun et al., 2017; Asbjørnsen et al., 2010), enquanto familiares parecem não informar de modo adequado sobre a presença de sintomas, prejuízos e desempenho atual (Fried et al., 2012; Alexander & Liljequist, 2016). A busca por informações colaterais deve ser considerada apenas quando o clínico considera que o paciente esteja subestimando, exagerando ou simulando seus sintomas (Marshall et al., 2021; Barkley e tal., 2011).

Devem ser pesados a necessidade de entrevistas adicionais, perda de dias de trabalho ou mesmo deslocamento de familiares, uma vez que, ao contrário do que ocorre na infância, os pacientes adultos geralmente comparecem sozinhos às avaliações médicas (Schneider et al., 2020). Considerando que ainda há dúvidas quanto à coleta de dados com colaterais, e à validade da informação quando discrepante daquela fornecida pelo paciente, a busca de informantes só se justificaria caso haja definição de sua utilidade e credibilidade (Matte et al., 2012; Martel et al., 2017; Schneider et al., 2019).

3 JUSTIFICATIVA

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento, persistente e com evolução durante a vida adulta, com prevalência e impacto pessoal e social significativos. O diagnóstico é clínico e se baseia na apresentação de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Embora na infância tal processo dependa de dados coletados junto a terceiros, especialmente professores e familiares, em se tratando de adultos com TDAH, os próprios pacientes são geralmente a fonte primária ou possível de informação clínica.

Neste contexto, os dados a respeito da relevância da informação colateral, em relação à apresentação clínica de TDAH no passado, vêm sendo questionados e há pouca evidência sobre a validade e utilidade deste tipo de instrumento complementar em relação a sintomas correntes. Considerando a confiabilidade das informações prestadas pelos pacientes a respeito do estado clínico atual, o custo e o esforço clínico envolvidos na busca de informantes (familiares ou pessoas próximas), assim como os possíveis vieses relacionados à convivência em diferentes *settings*, é importante avaliar a relevância deste tipo de abordagem, inclusive em conjunto com potenciais marcadores biológicos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a relevância clínica da informação colateral discordante sobre sintomas atuais de TDAH em pacientes adultos que procuram atendimento em um ambulatório especializado no diagnóstico e tratamento do TDAH de adultos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Testar se há diferenças no perfil psicossocial do grupo de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

4.2.2 Testar se há diferenças no perfil clínico do grupo de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

4.2.3 testar se há diferenças no perfil neuropsicológico do grupo de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

4.2.4 Testar se há diferenças no perfil de resposta ao tratamento do grupo de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

4.2.5 Testar se há diferenças na persistência do diagnóstico de TDAH após 7 anos da primeira avaliação nos grupos de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

4.2.6 Testar se há diferenças na em termos de escores de risco poligênicos para TDAH, comorbidades e fatores fenotípicos associados com o TDAH nos grupos de pacientes que tiveram um relato discordante fornecido por pessoa íntima sobre a presença de sintomas atuais de TDAH em comparação com o grupo de pacientes que tiveram colaterais concordantes.

5 METODOLOGIA E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal (série de casos) seguido de acompanhamento longitudinal (resposta ao tratamento e coorte clínica) de uma amostra por conveniência de pacientes atendidos sequencialmente no Ambulatório de Déficit de Atenção em Adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.2 AMOSTRA

Os dados deste trabalho foram coletados de 572 pacientes adultos com TDAH atendidos sequencialmente no Ambulatório de Déficit de Atenção em Adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre 2002 e 2018, e foram acompanhados após a resposta ao tratamento e 7 anos após a primeira avaliação.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.3.1) Diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de Psiquiatria (DSM);

5.3.2) Ter Idade acima de 18 anos na linha de base;

5.3.3) Ser capaz de entender e assinar do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo demonstrado capacidade de compreensão do conteúdo do documento e mediante esclarecimentos fornecidos pelo clínico assistente.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

5.4.1) Condição neurológica relevante (epilepsia, doenças degenerativas, seqüela de traumatismo cranioencefálico grave ou de acidente vascular encefálico);

5.4.2) Psicose atual ou no passado (*baseline*);

5.4.3) Impressão clínica de déficit intelectual ou QI abaixo de 70;

5.4.4) Indisponibilidade de informante

5.5 PROTOCOLO CLÍNICO E INSTRUMENTOS

5.5.1) Dados demográficos: Todos os pacientes preencheram um protocolo sociodemográfico (Grevet et al., 2006). A versão em português do *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version* (K-SADS-E) adaptada para uso na população adulta foi utilizada para validar o diagnóstico de TDAH (Polanczyk et al., 2003; Grevet et al., 2005).

5.5.2) Diagnóstico de TDAH: Os pacientes avaliados entre 2001 e 2013 foram diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 2000), e aqueles avaliados entre 2013 e 2018, de acordo com os critérios do DSM-5 (APA, 2013). Os pacientes avaliados no ProDAH-A passam por um processo diagnóstico de três etapas (Grevet et al., 2005): a) entrevista clínica direta, conduzida por psiquiatra com experiência no diagnóstico de pacientes adultos com TDAH; b) entrevistas utilizando instrumentos estruturados e semiestruturados para avaliação clínica sistemática e diagnóstico formal de TDAH; c) Em caso de incertezas diagnósticas, o diagnóstico final foi feito por meio de um comitê clínico presidido pelo chefe da equipe clínica do ProDAH-A (EHG). A versão de pesquisa do Structured Clinical Interview for DSM (SCID) foi usada para avaliar comorbidades psiquiátricas (First et al., 2015). A versão brasileira da *Swanson, Nolan and Pelham scale, version IV* (SNAP-IV) foi aplicada para avaliar a resposta ao tratamento (Swanson, 1992). SNAP-IV é uma escala Likert com 26 itens que abordam 18 sintomas de TDAH presentes nos critérios do DSM e 8 sintomas de Transtorno de Oposição e Desafio (TOD),

variando de 0 (de forma alguma) até 3 (demais). Um determinado sintoma foi considerado presente quando classificado como 2 (muito) ou 3 (demais) no autorrelato.

5.5.3) Informação clínicas atuais dos pacientes: A informação colateral foi coletada de familiar de primeiro grau (como pais, irmãos ou companheiros), utilizando-se a versão de informantes da *Barkley Adult ADHD Rating Scale* (BAARS-CR) para avaliar sintomas atuais de TDAH e prejuízos causados pelos sintomas nos últimos 6 meses (Barkley and Murphy, 1998). A BAARS-CR contém 18 itens descrevendo os sintomas de TDAH conforme aqueles do DSM, além de 10 itens questionando sobre prejuízos em dez áreas da vida do paciente. Cada item tem quatro possíveis respostas (0=nunca ou raramente, 1= às vezes; 2=frequentemente ou 3=muito frequentemente). Os pacientes também responderam à versão de autorrelato da BAARS, para calcular os escores de concordância.

5.5.4) Definição de concordância paciente/informante: Foi calculado um escore de discrepância para cada díade (paciente/informante), utilizando o escore total da BAARS respondida pelo paciente, e subtraindo o valor do escore total da BAARS respondida pelo informante. Então, utilizando a distribuição dos valores resultantes, foram determinados três diferentes padrões de concordância em relação aos reportes de informantes: a) informantes concordantes com os pacientes, para valores entre -1 e 1 desvio padrão (DP) da média; b) informantes que relatam mais sintomas que os pacientes, para valores abaixo de -1 DP da média; e c) informantes que relatam menos sintomas que os pacientes, para valores acima de 1 DP da média. Metodologia semelhante foi utilizada em estudos prévios que avaliaram informação de colaterais (De Los Reyes & Kadzin, 2004; Owens et al., 2007). Foram avaliadas as diferenças entre os grupos de concordância em relação a dados demográficos, comorbidades, perfil neuropsicológico, resposta ao tratamento e persistência diagnóstica após período de sete anos de seguimento. Foi descrita, nos três grupos, a porcentagem de informantes e pacientes que concordaram com o diagnóstico, preenchendo os critérios formais do DSM-5 para TDAH atual (pelo menos cinco

sintomas registrados como “frequentemente” ou “muito frequentemente”, além de prejuízo em pelo menos duas áreas)

5.5.5) Testes neuropsicológicos: O Quociente de Inteligência (QI) foi estimado através dos subtestes de cubos e vocabulário da versão revisada da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, 1981), que apresentam elevada correlação com o QI total (Brooker & Cyr, 1986). Um subgrupo de 100 sujeitos não medicados passou por bateria neuropsicológica consistindo em: 1) *Direct and Indirect Digit Tests*, para avaliar memória de trabalho em seus aspectos auditivos (Wechsler, 1997, 2004); 2) *Forward e Backward Spatial Spam*, para avaliar aspectos espaciais e recentes da memória de trabalho (de Luca et al., 2003; Claessen et al., 2015); 3) *Finger Tapping Test* para avaliar controle motor e velocidade de processamento (Reitam & Wolfson, 1993; Toplak et al., 2006; Ashendorf et al., 2015); e 4) *Stop-Signal Task* para avaliar o tempo de reação e controle inibitório (Logan and Cowan, 1984; Logan, 1994; Verbruggen and Logan, 2008).

5.5.6) Protocolo de tratamento: Após o diagnóstico, aqueles pacientes que já vinham em uso de metilfenidato em dose adequada, apresentava condições médicas graves, foram perdidos no seguimento, não apresentavam sintomatologia significativa após a estabilização de comorbidades, ou recusaram-se a fazer uso de metilfenidato, foram excluídos do protocolo de tratamento (Victor et al., 2014). Destes, 261 (45,6% dos pacientes) concluíram tratamento com metilfenidato de liberação imediata (MPH-IR) baseado em consensos brasileiros e internacionais (Faraone et al., 2015; Mattos et al., 2006; Zalsman and Shilton, 2016). Os pacientes necessitando estabilização de comorbidades sintomáticas foram tratados antes do início do uso do estimulante. A medicação foi administrada duas ou três vezes ao dia, de acordo com as necessidades de cada paciente, com ajustes de dose até controle completo dos sintomas ou o surgimento de efeitos adversos. A resposta ao tratamento foi avaliada utilizando o escore da SNAP-IV, anterior ao tratamento, em comparação com o escore obtido nas avaliações posteriores. A resposta final foi calculada a partir do escore da SNAP-IV na linha de base, subtraindo o escore obtido quando os sintomas foram controlados ou o MPH-IR atingiu o nível

máximo tolerado. Foi considerado remissão de sintomas, quando o escore da SNAP-IV reduziu em 50% a partir daquele escore da linha de base. Uma descrição mais completa do protocolo de tratamento pode ser encontrada em outros estudos (Victor et al., 2014; da Silva et al., 2018).

5.5.7) Seguimento de 7 anos: Duzentos e doze pacientes da amostra original foram reavaliados, após 7 anos, em relação à severidade de sintomas, presença de prejuízo, presença de diagnóstico de TDAH atual e aderência ao tratamento (Karam et al., 2015, 2017).

5.5.8) Escores Poligênicos: Foram utilizadas estatísticas resumidas de GWAS de TDAH, de Esquizofrenia, Transtorno Bipolar, Depressão e Transtorno do Espectro Autista, os quais compartilham aspectos biológicos com TDAH (Anttila et al. 2018; Lee et al. 2019), e de variáveis cognitivas (Lee et al. 2018) para calcular os PGS da amostra. A genotipagem foi realizada utilizando-se Infinium PsychArray-24 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA).

5.6 ESTATÍSTICA

Foi testada a correlação entre as informações de pacientes e informantes para cada sintoma dos critérios do DSM para TDAH através do teste de correlação bivariada, interpretando-se o resultado como pequeno ($r = .1$), moderado ($r = .3$) ou grande ($r = .5$) (Cohen, 1988). As comparações entre grupos em relação a variáveis demográficas, neuropsicológicas e clínicas, assim como aquelas do seguimento de 7 anos, foram realizadas com o teste do chi-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, e com Modelo Linear Geral (MLG) com teste de Tuckey post-hoc para variáveis contínuas. Foi utilizado nível de significância de 5% e testes bilaterais, na análise. Considerando que a maioria dos testes neuropsicológicos avalia características atencionais, foi calculado um índice de concordância utilizando apenas os sintomas de desatenção para realizar as comparações das testagens neuropsicológicas. As análises descritas acima foram conduzidas com o *IBM SPSS Statistics* versão 23.0 (SPSS Inc. Released, 2015).

Para o cálculo dos PGS, o controle de qualidade (QC), assim como a análise de componentes principais e imputações foram implementadas utilizando-se RICOPIII ([//sites.google.com/a/broadinstitute.org/ricopili/home](https://sites.google.com/a/broadinstitute.org/ricopili/home)). Foi utilizada a população europeia do *1000 Genomes Project Phase 1* como painel de referência, mapeado para GRCh37. O QC pós-imputação foi aplicado nos arquivos PLINK da amostra alvo, bem como em arquivos da amostra de base antes do cálculo do PGS, de acordo com o recomendado (<https://www.prsice.info/>). Os PGSs foram calculados utilizando-se o software PRSice-2.21 (Choi & O'Reilly 2019) com SNPs genotipados e imputados usando parâmetros padrão para *clumping* ($r^2 > 0.2$ and a 250 kb *window*) e valores de P com diferentes significâncias estatísticas (*P-Thresholds*, PT). Foi utilizada abordagem PGS de alta resolução para definir o PT mais preditivo na amostra alvo para cada fenótipo. Foram rodados modelos de regressão logística utilizando o software PRSice-2.21 (Choi & O'Reilly 2019) considerando dois desfechos: (1) grupo concordante *versus* grupo em que os informantes identificaram menos sintomas que os pacientes, e (2) grupo concordante *versus* grupo em que os informantes identificaram mais sintomas que os pacientes. Os modelos foram ajustados para idade, sexo e os primeiros cinco a dez PCs. Foram calculados valores empíricos de P (PE) considerando potencial *overfitting*.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo é parte de um projeto maior aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto 01-321, IRB 00000921). Todos os sujeitos assinaram termo de consentimento informado previamente ao estudo (Anexos E e F).

6 ARTIGO**The relevance of discrepant collateral information based on clinical and genomic information.**

Manuscrito submetido ao *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* (ID: ANP-2021-00834)

TITLE

The relevance of discrepant collateral information based on clinical and genomic information.

Francisco Grendene Botti^{2 and 4}; Stefania Pigatto Teche^{2 and 4}; Vitor Carlos Thumé Breda⁴; Eduardo Schneider Vitola^{3 and 4}; Letícia Müller Haas^{3 and 4}; Katiane Lilian da Silva⁴; Gregory David Zeni^{2 and 4}; Bruna Santos da Silva^{2, 3 and 4}; Luis Augusto Rohde^{1, 2, 3, and 4}; Clara Sabença Gusmão⁷; Diego Luiz Rovaris⁷; Claiton Henrique Dotto Bau^{2, 3, 4, 5, and 6}; Eugenio Horacio Grevet^{1, 2, 3, and 4}

AFFILIATIONS

¹ Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

² Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, UFRGS, Brazil;

³ Laboratory of Developmental Psychiatry, Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil;

⁴ ADHD Outpatient Program, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁵ Department of Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁶ Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

⁷ Department of Physiology and Biophysics, Instituto de Ciencias Biomedicas Universidade de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:

Eugenio Horacio Grevet, MD, PhD

eugenio.grevet@ufrgs.br

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

ABSTRACT

Introduction: ADHD diagnosis in adults is often based on a clinical interview with the patient supplemented by ancillary collateral information obtained from a third party. However, collecting this information may be time consuming, logistically difficult and expensive. In this study, we aim to test if collateral information on current symptoms of ADHD in adult patients provides incremental diagnostic validity.

Method: A sample of 572 adults with ADHD was evaluated through structured interviews in an ADHD specialized clinic, while collateral information was also gathered. We conceived an index of agreement between patients' self-reported and collateral reported current symptoms, and classified subjects as follows: 1) collateral underreporting; 2) collateral agreeing with; and 3) collateral over-reporting patients' symptoms. Differences in demographics, comorbidities, neuropsychological profile, response to treatment, and diagnostic persistence after a seven-year follow-up were assessed among the three groups. In addition, we evaluated polygenic scores (PGS) for ADHD, biologically correlated psychiatric disorders, and clinical features associated with ADHD.

Results: Collaterals over-reported current symptoms significantly more for male patients and patients without college completion. Those whose collaterals underreported current ADHD symptoms had higher inattention and higher total ADHD symptoms. The group of patients whose collaterals over-reported symptoms had lower ADHD diagnostic persistence after a seven-year follow-up, lower PGS for intelligence and a trend towards increased PGS for ADHD and lower PGS for Autism Spectrum Disorders. Patients whose collaterals underreported inattentive symptoms demonstrated better performance in Direct Digit, Indirect Digit, and Spatial Span Forward tests. This last group showed trends for higher PGS for educational attainment and for Bipolar Disorder.

Conclusions: Obtaining collateral information on current ADHD symptoms to corroborate clinical ADHD diagnosis could be relevant when collaterals over-report ADHD current symptoms. Our findings on PGSs support the hypothesis

that when collaterals over-report patient's symptoms they may be perceiving not only ADHD, but also biologically correlated phenotypes associated with the disorder. It is suggested that when patients refer to fewer symptoms than their collaterals, there is a higher probability that such patients could indeed present a positive illusory bias and in fact present a clinical profile that is worse than the one they perceive.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adults, third-party information; informant; current symptoms, polygenic scores.

ABSTRACT (300 words)

Introduction: ADHD diagnosis in adults is based on clinical interview with the patient supplemented by collateral information obtained from a third party. However, collecting this information may be time consuming, logistically difficult and expensive. In this study, we aim to test if collateral information on current symptoms of ADHD in adult patients provides incremental diagnostic validity.

Method: 572 adults with ADHD were evaluated in an ADHD clinic and collateral information was gathered. We conceived an index of agreement between patients' self-reported and collateral reported current ADHD symptoms, creating three groups: 1) collateral underreporting; 2) collateral agreeing with; and 3) collateral over-reporting patients' symptoms. Demographics, comorbidities, neuropsychological profile, response to treatment, and diagnostic persistence after a seven-year follow-up were assessed. We also evaluated polygenic scores (PGS) for ADHD, biologically correlated psychiatric disorders, and for clinical features.

Results: Collaterals over-reported current symptoms significantly more for male patients and patients without college completion. This group of patients had lower ADHD diagnostic persistence after the follow-up, lower PGS for intelligence and a trend towards increased PGS for ADHD and lower PGS for Autism Spectrum Disorders. Patients whose collaterals underreported current ADHD symptoms had higher inattention and ADHD symptoms, but performed better in Direct Digit, Indirect Digit, and Spatial Span Forward tests.

Conclusions: Collateral information on current ADHD symptoms may be relevant when collaterals over-report symptoms. Our findings on PGSs support the hypothesis that these collaterals may be perceiving not only ADHD, but also biologically correlated phenotypes associated with the disorder. It is suggested that there may be a positive illusory bias and a clinical profile that is worse than the one the patients perceive.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adults; collateral information; current symptoms; polygenic scores.

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by chronic and impairing symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity occurring in around 6% of children and 2.5% of adults (Magnin & Maurs, 2017; Polanczyk et al., 2015; Sibley et al., 2017; Song et al., 2021). Currently, diagnosis is based on clinical interviews (Emser et al., 2018; Faraone et al. 2015; Posner et al., 2020; Thapar & Cooper, 2016) often supplemented by self-reported questionnaires, neuropsychological tests, and collateral information (Haavik et al., 2010; Nikolas et al., 2019; Ramos-Quiroga et al., 2019; Young & Goodman, 2016). Parents and teachers are the most reliable source of information on symptoms and impairment in children (Dalrymple et al., 2020; Dirks et al., 2011; Sayal & Goodman, 2009), while in older adolescents and adults the main source of information is the self-report (Bourchtein et al., 2017; Du Rietz et al., 2017; Saleh et al., 2018; Sibley et al., 2012a, 2012b). DSM-5, however, recommends obtaining additional third-party information regarding current and childhood symptoms for adults under evaluation of ADHD (APA, 2013; Sibley, 2021; Silverstein et al., 2018).

Noteworthy, ADHD is the only adult disorder for which DSM-5 made such recommendations. Studies showed that the accuracy of the collateral recall of childhood symptoms lowers overtime (Caye et al., 2016; Guelzow et al., 2017) and has poor incremental diagnostic value over the self-report (Breda et al., 2016, 2019; Miller et al., 2010). Collaterals were also less reliable than patients in ascertaining the presence of current symptoms (Mörstedt et al., 2015; Sandra Kooij et al., 2008), as well as patients' neuropsychological performance (Alexander & Liljequist, 2016; Sibley et al., 2017). Informants are at increased risk of providing unreliable information about symptoms of patients whose clinician suspects of over or under reporting symptoms (Nelson & Lovett, 2019; Zucker et al., 2002). Third-party information, however, might be improved when it is obtained from multiple informants who report symptoms and impairment occurring in different settings (Dirks et al., 2011; Martel et al., 2017; Nelson & Lovett, 2019). Since gathering third-party information through direct interviews is a time consuming and expensive method (Emser et al., 2018; Matte et al., 2012;

Saleh et al., 2018), collateral data is usually obtained by sending questionnaires or Likert scales to informants (Schneider et al., 2019). This type of information, however, presents conflicting results in about 50% of the cases (Katz & Welles, 2009), which demonstrates the need for further studies to confirm its relevance (Abrams et al., 2018; Sibley et al., 2017).

The use of collateral information, when it differs from the patient's self-report, represents a considerable clinical challenge since physicians must decide which of them is the most reliable based solely on subjective perceptions. Collateral information could become more reliable if its validity were tested through biological markers, approximating this information to the etiological determinants of the disorder and the phenotypic characteristics associated with ADHD (for example, intelligence level, educational level, and comorbidities). In this regard, the use of polygenic scores (PGS) can help as a novel tool for this kind of investigation (Wand et al., 2021). Although PGSs are still less robust in psychiatry than in other fields such as cardiology (Natarajan, 2018), they are becoming increasingly promising predictors of genetic predisposition to neurobehavioral disorders and related phenotypes (Wand et al., 2021). The literature has supported that the ADHD PGS is robust and behaves in a dose-dependent manner (Li & He 2021). The strongest predictive value is observed for diagnosed ADHD and ADHD-related traits, but robust associations with well-known clinically related phenotypes, including externalizing behaviors, education attainment and neuropsychological constructs, have also been reported (Ronald et al., 2021).

We aim to explore the possibility of an incremental diagnostic value of collateral information on current symptoms of adult patients with ADHD, who seek evaluation in a specialized ADHD clinic. In this regard, we characterized three groups of collateral agreement: a) collaterals that identified less symptoms than the patients; b) collaterals that agreed with patients' perceptions regarding symptoms, and c) collaterals that identified more symptoms than the patients. In order to evaluate the clinical relevance of collateral information, we then performed between-group comparisons on demographics, clinical profile as evaluated by a specialist, neuropsychological performance, acute treatment

response, adherence to treatment, status of ADHD diagnosis after seven-years follow-up, and PGSs for ADHD, common psychiatric comorbidities, and ADHD associated features.

METHODS

Sample

The sample is composed of 572 adults with ADHD evaluated in the Adult Division of the ADHD Outpatient Program (ProDAH-A) at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from 2001 to 2018. Patients assessed from 2001 to 2013 were diagnosed through DSM-IV criteria and those assessed from 2013 to 2018 through the DSM-5 criteria (APA, 2013). Exclusion criteria included presence of neurological disorders affecting cognition, past or current psychosis, IQ score < 70 points, and lack of third-party information. This study was approved by the local Ethics Committee (project 01-321, IRB 00000921) and all patients signed informed consent.

Diagnostic process

Patients evaluated in ProDAH-A underwent a three-step diagnostic procedure (Grevet et al., 2005) consisting in: a) Face-to-face clinical interview conducted by a psychiatrist with experience in diagnosing adult patients with ADHD; b) Interviews using semi-structured and structured instruments in order to obtain a systematic clinical evaluation and formal diagnosis of ADHD; c) In case of diagnostic uncertainties, final diagnosis was reached through a clinical committee chaired by the head of ProDAH-A clinical team (EHG).

Demographic and clinical protocol

All patients fulfilled the socio-demographic protocol (Grevet et al., 2006). For ADHD diagnosis, we used the Portuguese Version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version (K-SADS-E) adapted for its use in adult populations (Grevet et al., 2005; Polanczyk et al., 2003). The research version of Structured Clinical Interview for DSM (SCID) was used to assess psychiatric comorbidities (First et al., 2015). The

Brazilian version of Swanson, Nolan and Pelham scale, version IV (SNAP-IV) was applied to evaluate treatment response (Swanson, 1992). SNAP-IV is a self-reported Likert-scale with 26 items addressing 18 symptoms of DSM ADHD criteria and 8 symptoms of Oppositional Defiant Disorder (ODD), varying from 0 (not at all) to 3 (very much). A symptom was considered present when the patient self-reported it as much (2) and very much (3).

Neuropsychological tests

Intelligence quotient (IQ) was estimated through vocabulary and block design subtests of the revised version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1981). Scores from vocabulary and block design subtests have high correlation with total IQ (Brooker & Cyr, 1986). Still, a subgroup of 100 non-medicated subjects underwent a neuropsychological battery consisting: 1) Direct and Indirect Digit Tests, to assess auditory working memory (Wechsler, 1997, 2004); 2) Forward and Backward Spatial Span, to assess spatial and recent working memory (Claessen et al., 2015; De Luca et al., 2003); 3) Finger Tapping Test, to evaluate motor control and speed processing (Ashendorf et al., 2015; Reitam & Wolfson, 1993; Toplak et al., 2006); and 4) Stop-Signal Task, to assess reaction time and inhibitory control (Logan, 1994; Logan & Cowan, 1984; Verbruggen & Logan, 2008).

Treatment protocol

After diagnostic evaluation, patients were invited to initiate a six-week treatment using immediate-release methylphenidate (IR-MPH), based on Brazilian and international treatment guidelines (Faraone et al., 2015; Mattos et al., 2006; Zalsman & Shilton, 2016). Patients requiring stabilization of symptomatic comorbidities were treated before stimulant initiation. The medication was administered two or three times a day according to the patients' needs, with dose titration until complete control of symptoms or the appearance of adverse effects happened. Two hundred and sixty-one patients (45.6%) completed the short-term pharmacological intervention as described. Treatment response was evaluated using the SNAP-IV score, and the final response was

calculated as the percentage of difference between baseline SNAP-IV score and the score obtained six weeks later. We considered remission when the final SNAP-IV score was reduced by 50% regarding baseline SNAP-IV score. A more comprehensive description of treatment protocol can be found in previous studies (Da Silva et al., 2018; Victor et al., 2014).

Information on patients' current symptoms and impairment

Collateral information was obtained from first degree relatives (e.g. parents, brothers and spouses). We used the collateral version of Barkley Adult ADHD Rating Scale (BAARS-CR) to assess current symptoms and impairment caused by ADHD in the last six months (Barkley & Murphy, 1998). BAARS-CR contains 18 items describing the DSM ADHD symptoms and 10 items assessing impairment in ten areas of a patient's life. Each item has four possible answers (0 = never or rarely, 1 = sometimes, 2 = often or 3 = very often). To calculate agreement scores, patients were also required to answer the self-report version of BAARS.

Patient/collateral agreement definition

We calculated a discrepancy score for each dyad (patient/informant) subtracting the total scores of the collateral reported BAARS from the total scores of the patients' self-reported BAARS. From the distribution of resulting values, we determined three different patterns of collateral reports: a) values within -1 and 1 standard deviation (SD) from the mean contain collaterals in agreement with patients; b) values lower than 1 SD below the mean contain collaterals over-reporting symptoms; and c) values higher than 1 SD above the mean contain collaterals underreporting symptoms. These groups comprise, respectively, 70.8% (agreement), 15% (underreport) and 14.2% (over-report). Previous studies used similar methodology when evaluating collateral information (De Los Reyes et al., 2004; McQuade et al., 2017; Owens et al., 2007). We also described in the three groups, the percentage of collaterals and patients who agreed with the diagnosis, fulfilling the formal criteria of the DSM-5 for current ADHD (at least

five symptoms recorded as "often" or "very often", in addition to impairment in at least two areas).

Seven-year follow-up

Two hundred and twelve patients from the original sample were re-evaluated after seven years from the baseline evaluation. In this evaluation, we assessed severity of symptoms, presence of impairment, ADHD diagnostic status, and treatment adherence (Karam et al., 2015, 2017).

PGSs for ADHD, comorbidities, and cognitive variables

Three hundred seventy-four patients provided genetic material, which allowed for the calculation of PGSs for ADHD, comorbidities, and cognitive aspects. Of these, 265 were from the group in which informants agreed with patients regarding current ADHD symptoms, 58 were from the group in which informants observed fewer symptoms than the patients, and 51 were from the group in which informants observed more symptoms than patients. To calculate PGSs in our target sample, we used GWAS summary statistics of ADHD, the main disorders that share biology with ADHD (Anttila et al. 2018; Lee et al. 2019), and cognitive variables (Lee et al. 2018; Savage et al. 2018). Genotyping of the target sample was performed on the Infinium PsychArray-24 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA). Quality control (QC), principal components analysis, and genotype imputation procedures were implemented using the Ricopili pipeline (Lam et al., 2020). The European population of the 1000 Genomes Project Phase 1 was used as the reference panel mapped to the GRCh37 build. Post-imputation QC was applied in the target sample PLINK files. We used the following settings for inclusion of variants or individuals: INFO score > 0.8, minor allele frequency (MAF) > 0.05, SNP and individual call rate > 95%, and Hardy-Weinberg equilibrium test with p-value > 1e-06. Before PGSs calculation, we also applied a standard QC procedure in each summary statistics to exclude repeated and/or ambiguous SNPs, SNPs with MAF < 0.01 and/or INFO score < 0.8 (Supplementary Table 1). We calculated PGSs using PRSice-2.21 software (Choi & O'Reilly 2019) with both genotyped and imputed SNPs using default

parameters for clumping ($r^2 > 0.2$ and a 250 kb window) and different significance P-value thresholds (P-Thresholds, PT) in the base sample. We used the high-resolution PGS approach to define the most predictive PT in the target sample for each phenotype.

Statistical analysis

We tested the correlation between self and collateral reports for each symptom of the DSM-5 ADHD criteria through bivariate correlation tests. We interpreted results as small ($r = .1$), moderate ($r = .3$) or large ($r = .5$) (Cohen, 1988). We performed between-group comparisons on demographic, neuropsychological and clinical profile, and seven-year follow-up outcomes using Pearson's chi-squared test for categorical variables and univariate General Linear Model (GLM) for continuous variables, followed by their respective *post hoc* tests (residual analysis and Tukey tests). Two-tailed tests with a significance level of 5% were used in the analyses. Since most neuropsychological tests evaluated attention features, we created a discrepancy score based on inattention symptoms to reassign the three groups and make secondary between-group analysis on neuropsychological outcomes. All analyses described above were conducted using SPSS statistical software, version 23.0 (SPSS Inc. Released, 2015). Additionally, in the PGS analysis we used PRSice-2.21 software (Choi & O'Reilly 2019) to run logistic regression models for two outcomes: (1) agree *versus* underreported and 2) agree *versus* overreported). These models were adjusted for age, sex, and the first five to ten PCs. We also calculated empirical P-values to account for potential overfitting.

RESULTS

Agreement on DSM-5 ADHD diagnosis

71.7% of the sample presented collaterals endorsing formal DSM-5 ADHD diagnosis (scoring at least five symptoms as "often" or "very often" and impairment as "often" or "very often" in at least two areas). Formal DSM-5 diagnosis was reported by 95.1% of the collaterals in the over-reporting group, 77.8% in the agreement group, and only 20.9% in the underreporting group.

Concordance on ADHD diagnosis between patients and collaterals was statistically significant as described in Table 1.

Patients/clinicians' agreement on current symptoms

Clinicians endorsed fewer inattention symptoms in patients from the collateral overreport group (mean: 7.04, SD: 1.55) than in those from the collateral underreport group (mean: 7.58, SD: 1.57, $p = .029$). Also was identified less total ADHD symptoms, by the clinician, in the collateral overreport group (mean: 12.02, SD: 3.10) than in the collateral underreport group (mean: 13.39, SD: 3.14, $p = .014$). There were no differences regarding hyperactivity/impulsivity symptoms, as evaluated by the clinician, between groups. Detailed information is given in Table 1.

Between-group comparison on demographics and clinical profile

Between-group comparisons did not show differences regarding age, employment status, income, and lifetime comorbidity of patients whose collaterals underreported, agreed, or over-reported symptoms. Patients whose collateral over-reported symptoms were predominantly males (66.7%, $p = .036$) and presented lower frequency of college completion than the other groups (22.2%, $p = .017$). Patients of the over-reporting collateral group reported more impairment than patients in the other groups (Table 1).

Correlation between self and collateral report on individual symptoms

Correlations between the severity scores for each of the nine symptoms of inattention reported by patients and the ones reported by informants were positive and significant, ranging from small to moderate (correlation coefficient [r] between .178 to .472; p values $< .001$). When considering the nine symptoms of hyperactivity/impulsivity, correlations were also positive and significant, but ranging from moderate to large (r between .383 to .567; $p < .001$). Patient/collateral correlation on total inattention score were also significant and positive, but small ($r = .367$; $p < .001$), while for total hyperactivity/impulsivity score it was large ($r = .605$; $p < .001$). Regarding impairment, patient and collateral

scores in ten different life areas were also positive and significant, ranging from small to moderate (r between .245 to .522, p values $< .001$) (see Table 2).

Neuropsychological profile

There were no differences between groups regarding total, verbal, and executive scores of WAIS IQ. There were no between-group differences on Digit tests, Spatial Span tests, Tapping test and Stop-Signal test, considering a subsample of 100 individuals who completed this neuropsychological battery. Secondary analysis with discrepancy scores based only on inattention symptoms (performed since most neuropsychological tests evaluated attentional features; 17% of subjects changed categories) revealed that the group whose collaterals underreported inattention symptoms performed significantly better than the other two groups in Direct Digit (mean=10.47, $p = .001$), Indirect Digit (mean=8.11, $p = .003$), and Spatial Span Forward tests (mean=6.32, $p = .029$). More detailed description is provided in Table 3 and Supplementary table 3.

Treatment response and seven-year follow-up

There were no between-group differences in remission rate or reduction of ADHD symptoms after six weeks of treatment with methylphenidate. In the seven-year follow-up, ADHD diagnostic persistence was lower in the group of patients whose collaterals overreported symptoms ($n=16$, 59.3%), compared to those whose collaterals agreed ($n=120$, 78.1%) or underreported symptoms ($n=28$, 87.5%, $p = .030$). No differences were observed between the three groups on frequency of incident comorbidities, treatment adherence or current treatment status at follow-up (see Table 2).

PGSs for ADHD, comorbidities, and cognitive variables

Patients whose collaterals over-reported symptoms presented lower PGS for intelligence ($P = .0016$, Empirical- $P = .0156$). They also showed a trend towards a lower PGS for educational attainment ($P = .0450$, Empirical- $P = .1789$), increased PGS for ADHD ($P = .0198$, Empirical- $P = .1906$), and lower PGS for Autism Spectrum Disorders ($P = .0176$, Empirical- $P = .1782$). On the other hand,

patients whose collateral underreported symptoms presented a trend towards higher PGS for educational attainment ($P = .0455$, Empirical- $P = .1825$) and higher PGS for Bipolar Disorder ($P = .0165$, Empirical- $P = .1330$; Table 3).

DISCUSSION

Our results suggest that obtaining collateral information on current ADHD symptoms to corroborate the clinical diagnosis of the disorder can be relevant especially when collaterals refer to more symptoms than patients themselves. In the over-reporting group, while PGS for ADHD was higher than in the agreement group, PGSs for intelligence, educational attainment, and autism spectrum disorder were lower than in the same comparison group. This is in line with the so-called positive illusory bias profile observed in patients, in which individuals with higher hyperactivity, lower cognitive performance and fewer comorbidities perceived themselves more positively than other ADHD patients (Bourchtein et al., 2017; Lewinsohn et al., 1980; Moffitt et al., 2015). This phenomenon has already been described in both children and adults with ADHD (Butzbach, 2021; Hoza, 2000). Therefore, our findings suggest that a collateral over-reporting symptoms might be clinically indicative of a patient with positive illusory bias, over-evaluating self-performance and under-estimating the presence of symptoms (Knouse & Mitchell, 2015; Tu et al., 2019).

Evidence suggesting a connection of the positive illusory bias phenomenon and higher symptom remission rates was described in the Dunedin Cohort, in which childhood-limited ADHD individuals were predominantly boys with the worst cognitive performance in both childhood and adulthood, as well as poor outcomes as adults (Moffitt et al., 2015). Our results support this hypothesis because individuals in our study who had collateral over-reporting symptoms were predominantly men and individuals with a lower educational attainment and poorer performance on neuropsychological tests. Also, there are suggestive differences in PGSs for ADHD, intelligence, and educational attainment when comparing with the agreement group. This profile corresponds to the classical neurodevelopmental pattern of ADHD (Franke et al., 2018; Thapar et al., 2016), in which boys are prone to symptom attenuation at the end of adolescence, but

present impairment and poor performance (Faraone et al., 2006) as well as “waxing and waning” symptoms’ trajectory into adulthood (Sibley et al., 2021). The group of patients with collateral over-reporting symptoms also presented higher remission rates after seven-year follow-up, which is in line with previous findings indicating that remission is more common in subjects with a clearer neurodevelopmental profile (Thapar et al 2016).

The situation in which collaterals under report current symptoms could be considered as an indicator of patients' magnification of symptoms to their clinicians (Young & Goodman, 2016). In line with this assumption, patients whose informants under reported symptoms were the ones who presented good performances on neuropsychological tests. This profile is suggestive of the so-called “negative illusory bias” that occurs in self-critical individuals or in those seeking ADHD diagnosis for spurious reasons (Gresham et. al, 2000). When reassessing this group of patients seven years later, in a context where there is no possible benefit from ADHD diagnosis, they still complained more about ADHD symptoms and impairment. Thus, our results support the presence of a long-lasting negative self-perception in this group instead of an exaggerating ADHD symptom due to spurious reasons.

Even though our sample size was small, our findings on PGSs support the hypothesis that when collaterals over-report patient’s symptoms they may be perceiving not only ADHD, but also biologically correlated phenotypes associated with the disorder (e.g., lower intelligence, poor educational attainment, and the presence of comorbidities). Therefore, the use of PGSs could be useful to capture subtle traits along with the clinical interview (Li & He, 2021; Ronald et al., 2021). That is, when the collateral over-reports ADHD symptoms, it could also reflect the cross-phenotypic genetic correlations (Murray et al., 2021).

The interpretation of our results needs to consider some limitations. While the diagnostic process of the patients was carried out through face-to-face interviews, collateral information was collected using a Likert scale, which is a less accurate modality of assessment than direct clinical interviews. However, such instruments proved to be valid and reliable tools in clinical settings (Luty et

al., 2009; Magnússon et al., 2006), especially for hyperactivity symptoms, since collaterals were likely to identify the more observable hyperactivity/impulsivity symptoms than subjective inattentive ones, as reported in a previous study (Martin et al., 2002). Furthermore, since our results were derived from data gathered with adult patients with ADHD, they may not be generalized to different age groups nor derived from different settings. Still, using the dispersion and standard deviation of an index calculated by the subtraction of the symptoms scores reported by the patient and their collaterals might be considered artificial and of unease applicability. However, our main goal was to investigate a possible validity of collateral information in the diagnostic process rather than to provide a practical use of a specific scale. This method was also used in previous studies to determine agreement between self- and collateral-reports (McQuade et al., 2017; Owens et al., 2007). Finally, since our results are centered on the relevance of collateral reporting current symptoms, they should not be directly translated to other types of third-party information, such as those concerning neurodevelopmental milestones, psychiatric family history, or response to treatment (Chang et al., 2013).

In summary, our results suggest that when patients refer to fewer symptoms than their collaterals, there is a probability that such patients could indeed present a positive illusory bias and in fact present a clinical profile that is worse than the one they perceive.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients according to collateral agreement on ADHD symptoms in baseline and after follow-up

	Collateral Underreport	Collateral Agreement	Collateral Overreport	Total sample	P-value	Post-hoc
Baseline assessment, n (%)	86 (15.0)	405 (70.8)	81(14.2)	572 (100)		
<i>Demographics</i>						
Males	43 (50.0)	209 (51.6)	54 (66.7)	306 (53.5)	.036	OR > UR Agr
Age, mean (SD)	34.89 (9.94)	33.96 (10.43)	33.10 (12.30)	33.98 (10.64)	.551	n.a
<i>Education</i>						
Primary	5 (5.8)	35 (8.6)	14 (17.3)	54 (9.4)	.024	OR > UR Agr
High School	47 (54.7)	214 (52.8)	49 (60.5)	310 (54.2)	.449	n.a
College	34 (39.5)	156 (38.5)	18 (22.2)	208 (36.4)	.017	UR Agr > OR
Unemployment	6 (7.7)	46 (12.7)	11 (15.9)	63 (12.4)	.298	n.a
Income, mean (SD)	4.77 (10.77)	7.71 (7.6)	3.81 (5.38)	4.59 (12.79)	.627	n.a
<i>Lifetime comorbidities</i>						
Major Depression	41 (47.7)	171 (42.2)	32 (37.0)	242 (42.3)	.379	n.a
Bipolar Disorder	13 (15.1)	67 (16.5)	14 (17.3)	94 (16.4)	.925	n.a
SUD	11 (12.8)	83 (20.5)	21 (25.9)	115 (20.1)	.100	n.a
Anxiety Disorder	37 (43.1)	183 (45.2)	27 (33.3)	247 (43.2)	.145	n.a
Eating Disorder	5 (5.8)	44 (10.9)	4 (4.9)	53 (9.3)	.119	n.a
Any psychiatric disorder	69 (80.2)	314 (77.5)	61 (75.3)	444 (77.6)	.745	n.a
<i>Impairment</i>						
Self-reported, mean (SD)	18.67 (4.36)	16.13 (4.59)	12.07 (4.41)	15.93 (4.87)	< .001	UR > Agr > OR
Collateral-reported, mean (SD)	7.97 (4.56)	14.83 (5.06)	18.89 (2.66)	14.37 (5.72)	< .001	OR > Agr > UR
<i>ADHD diagnostic agreement</i>	18 (20.9)	300 (74.1)	46 (56.8)	364 (63.6)	< .001	Agr > OR > UR
<i>Symptoms and impairment by clinician</i>						
Inattention, mean (SD)	7.58 (1.57)	7.50 (1.48)	7.04 (1.55)	7.44 (1.51)	.029	UR > OR
Hyperactivity/Impulsivity, mean (SD)	5.81 (2.65)	5.43 (2.66)	4.99 (2.57)	5.42 (2.65)	.132	n.a
Total ADHD, mean (SD)	13.39 (3.14)	12.92 (3.09)	12.02 (3.10)	12.87 (3.12)	.014	UR > OR
CGI, mean (SD)	4.47 (.67)	4.64 (.71)	4.51 (.68)	4.60 (.70)	.179	n.a
Response to treatment, n (%)	38 (44.1)	193 (47.6)	30 (37.0)	261 (45.6)		
Symptoms' response, % (CI95%)	50.4 (41.3-59.4)	54.1 (50.4-57.8)	45.7 (35.6-55.7)	52.6 (49.4-55.8)	.230	n.a
Remission, n (%)	20 (52.6)	123 (63.7)	17 (56.7)	160 (61.3)	.376	n.a
Seven-years follow-up, n (%)	32 (37.21)	153 (37.78)	27 (33.33)	212 (37.96)		
Incident comorbidity	17 (53.1)	94 (61.4)	16 (59.3)	127 (59.9)	.682	n.a
Treatment adherence in months, mean (SD)	24.77 (25.68)	25.23 (28.82)	24.88 (30.13)	25.12 (28.39)	.951	n.a
Currently in treatment	7 (21.9)	33 (21.6)	7 (25.9)	47 (22.2)	.881	na
ADHD diagnostic persistence	28 (87.5)	120 (78.1)	16 (59.3)	164 (77.4)	.030	UR Agr > OR

Table grouping is derived from the distribution achieved by diminishing self-reported from collateral-reported total ADHD scores in BAARS, divided as follow: a) values lower than 1 standard deviation (SD) below the mean, as collaterals underreporting symptoms (UR); b) values ranging from -1 to 1 SD from the mean, as collaterals in agreement with patients (Agr); and c) values higher than 1 SD above the mean, as collaterals over reporting symptoms (OR). ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; SUD: Substance Use Disorder; Symptoms' response, %: percentage of improvement in the mean SNAP-IV scores; Post-hoc: Tukey test for continuous variables and residue analyses for categorical variables; n.a: Not Applied.

Table 2. Pearson's Correlation between BAARS self- and collateral-ratings for each ADHD symptoms and total score (n= 572 ADHD adults)

Inattention symptoms	<i>Careless</i>	<i>Does not Sustain attention</i>	<i>Does not listen</i>	<i>Does not follow through</i>	<i>Difficulty in organize</i>	<i>Avoids mental effort</i>	<i>Loses things</i>	<i>Easily distracted</i>	<i>Forgetful</i>	Sum of symptoms
		.331*	.178*	.343*	.222*	.349*	.285*	.472*	.226*	
Hyperactivity / Impulsivity symptoms	<i>Fidget</i>	<i>Leaves sit</i>	<i>Restless</i>	<i>Noisy</i>	<i>On the go</i>	<i>Talks excessively</i>	<i>Blurts out answers</i>	<i>Difficulty to wait</i>	<i>Interrupts</i>	Sum of symptoms
		.492*	.410*	.383*	.384*	.493*	.567*	.427*	.449*	

BAARS: Barkley Adult ADHD Rating Scale; ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder; * $P < .001$

Table 3. Polygenic scores comparisons

Endophenotypes	Agree (reference) vs. underreported (effect)							Agree (reference) vs. over-reported (effect)						
	PT	N SNPs	R ²	Beta	SE	P-value	P-emp.	PT	N SNPs	R ²	Beta	SE	P-value	P-emp.
Disorders														
ADHD	0.1293	24902	0.0058	0.1833	0.1674	0.2734	0.9344	0.1126	22714	0.0292	0.4197	0.1801	0.0198	0.1906
Schizophrenia	0.0015	4352	0.0054	0.1647	0.1553	0.2890	0.8151	0.1691	35074	0.0036	0.1436	0.1742	0.4097	0.9423
Bipolar Disorder	0.0235	10572	0.0283	0.4040	0.1686	0.0165	0.1330	0.1736	33640	0.0080	0.2384	0.1930	0.2168	0.7867
Autism Spectrum Disorder	0.0011	785	0.0133	0.2398	0.1451	0.0984	0.5930	0.0004	399	0.0303	0.3686	0.1553	0.0176	0.1782
Depression	0.0004	1192	0.0072	0.1919	0.1570	0.2217	0.7856	5.005e-05	496	0.0160	0.2982	0.1729	0.0846	0.4334
Cognitive														
Intelligence	0.0019	3524	0.0074	0.1977	0.1590	0.2136	0.7070	0.0258	10749	0.0553	0.5534	0.1755	0.0016	0.0156
Educational Attainment	0.0892	28344	0.0193	0.2877	0.1438	0.0455	0.1825	0.0007	4640	0.0217	0.3091	0.1542	0.0450	0.1789

PT = P-value threshold. P-emp = empirical-P; SE = standard error; ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder. Agree (n = 265); underreported (n = 58); over-reported (n = 51).

Supplementary table 1. GWAS Summary Statistics description

	DOI	First Author	Year	File name	SNPs pre-QC	SNPs post-QC
Disorders						
ADHD	10.1038/s41588-018-0269-7	Demontis et al	2019	daner_adhd_meta_filtered_NA_iPSYCH23_PGC11_sigPCs_woSEX_2ell6sd_EUR_Neff_70.meta.gz	8,094,094	6,787,331
Schizophrenia	10.1101/2020.09.12.20192922	PGC et al	2021	PGC3_SCZ_wave3_public.v2.tsv.gz	7,585,077	6,305,314
Bipolar Disorder	10.1038/s41588-021-00857-4	Mullins et al	2021	pgc-bip2021-all.vcf.tsv.gz	7,608,183	6,456,509
Autism Spectrum Disorder	10.1038/s41588-019-0344-8	Grove et al	2019	iPSYCH-PGC_ASD_Nov2017.gz	9,112,386	7,622,139
Depression	10.1038/s41593-018-0326-7	Howard et al	2019	PGC_UKB_depression_genome-wide	8,483,301	6,808,063
Cognitive						
Intelligence	10.1038/s41588-018-0152-6	Savage et al	2018	SavageJansen_IntMeta_sumstats.zip	9,295,118	5,246,762
Educational Attainment	10.1038/s41588-018-0147-3	Lee et al	2018	GWAS_EA_excl23andMe	10,101,242	7,574,786

GWAS: Genome-wide Association studies; *ADHD*: Attention-déficit/hyperactivity disorder; *DOI*: Digital Object Identifier; *SNP*: Single Nucleotide Polymorphism; *QC*: Quality control

Supplementary table 2. Neuropsychological performance of patients according to collateral agreement on ADHD symptoms, mean (SD)

	Collateral Underreport	Collateral Agreement	Collateral Overreport	Total sample	F	P-value	Post-hoc
Intelligence Quotient, n (%)	75 (14)	359 (71.0)	71 (14.1)	505 (100)			
Verbal IQ	106.47 (10.63)	104.64 (10.48)	102.68 (10.4)	104.63 (10.43)	2.424	.090	n.a
Executive IQ	101.13 (13.89)	99.35 (14.06)	99.65 (13.48)	99.67 (13.94)	.509	.601	n.a
Total IQ	103.50 (9.41)	101.87 (9.7)	101.19 (9.18)	102.02 (9.59)	1.205	.301	n.a
Neuropsychological tests, n (%)	15 (15.0)	70 (70.0)	15 (15.0)	100 (100.0)			
Direct Digit	10.00 (2.70)	8.70 (2.45)	8.20 (2.08)	8.82 (2.47)	2.333	.102	n.a
Indirect Digit	7.00 (3.78)	6.36 (2.41)	5.60 (1.84)	6.34 (2.59)	1.106	.335	n.a
Spatial Spam (forward)	6.07 (1.28)	5.67 (1.30)	5.47 (1.41)	5.70 (1.31)	.834	.437	n.a
Spatial Spam (backwad)	5.60 (1.50)	5.53 (1.61)	5.20 (1.15)	5.49 (1.53)	.327	.722	n.a
Tapping	490.52 (38.58)	494.54 (128.36)	483.14 (83.23)	492.23 (112.65)	.064	.938	n.a
SS-RT	511.57 (144.30)	538.41 (163.53)	490.97 (167.81)	527.26 (160.91)	.616	.542	n.a

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; *SD*: Standard Deviation; *IQ*: Intelligence Quotient; *SS-RT*: Stop Signal - Reaction Time; *Post-hoc*: Tukey test; *n.a*: Not Applied.

Supplementary table 3. Neuropsychological performance of patients according to collateral agreement on inattention symptoms, mean (SD)

	Collateral Underreport	Collateral Agreement	Collateral Overreport	Total sample	F	P-value	Post-hoc
Intelligence Quotient, n (%)	84 (16.6)	356 (70.5)	65 (12.9)	505 (100)			
Verbal IQ	105.71 (9.91)	104.75 (10.60)	102.63 (10.43)	104.63 (10.43)	1.695	.185	n.a
Executive IQ	101.61 (14.00)	99.27 (13.93)	99.23 (13.95)	99.65 (13.94)	.989	.372	n.a
Total IQ	103.36 (9.17)	101.94 (9.65)	100.72 (9.71)	102.02 (9.59)	1.436	.239	n.a
Neuropsychological tests, n (%)	19 (19.0)	69 (69.0)	12 (12.0)	100 (100.0)			
Direct Digit	10.47 (2.91)	8.59 (2.18)	7.50 (2.11)	8.82 (2.47)	7.038	.001	UR > Agr OR
Indirect Digit	8.11 (3.41)	5.91 (2.21)	6.00 (2.04)	6.34 (2.59)	6.022	.003	UR > Agr OR
Spatial Spam (forward)	6.32 (1.29)	5.64 (1.27)	5.08 (1.31)	5.70 (1.31)	3.672	.029	UR > OR
Spatial Spam (backwad)	5.84 (1.77)	5.46 (1.53)	5.11 (1.00)	5.49 (1.53)	.939	.395	n.a
Tapping	483.53 (63.24)	494.63 (129.50)	492.19 (61.63)	492.23 (112.65)	.071	.931	n.a
SS-RT	513.30 (139.74)	540.83 (164.90)	471.38 (167.54)	527.26 (160.61)	1.041	.357	n.a

Table grouping is derived from the distribution achieved by diminishing self-reported from collateral-reported inattention scores in BAARS, divided as follow: a) values lower than 1 standard deviation (SD) below the mean, as collaterals underreporting symptoms (UR); b) values ranging from -1 to 1 SD from the mean, as collaterals in agreement with patients (Agr); and c) values higher than 1 SD above the mean, as collaterals overreporting symptoms (OR); IQ: Intelligence Quotient; SS-RT: Stop Signal - Reaction Time; Post-hoc: Tukey test; n.a: Not Applied.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho busca colaborar no esclarecimento do dilema clínico associado à discordância entre adultos com TDAH e informantes colaterais no relato de sintomas e prejuízos. Os resultados deste estudo devem ser observados em conjunto com outros dados da literatura, utilizando amostras e técnicas diversas.

A amostra foi composta por sujeitos adultos diagnosticados clinicamente com TDAH, através de extensa avaliação clínica e utilizando primariamente as informações obtidas em entrevistas face-a-face (Grevet et al., 2005) considerando a síndrome completa descrita no DSM-5. Os relatos de pacientes em relação a sintomas e prejuízos foram comparados com a informação obtida com informantes colaterais próximos. Foi possível observar correlação significativa entre as impressões de pacientes e informantes em relação aos sintomas relatados. Foi criado um índice para analisar a discrepância entre os relatos de pacientes e informantes (De Los Reyes & Kadzin, 2004). Foram avaliados aspectos sociodemográficos, clínicos e genéticos, para comparação entre grupos definidos de acordo com a concordância entre a impressão de pacientes e informantes quanto a presença de sintomas de TDAH nos pacientes: a) um grupo em que os informantes percebem menos sintomas que os pacientes (*underreport*); b) um grupo em que há concordância entre ambos em relação à presença de sintomas (*agreement*); e c) um grupo em que os informantes percebem mais sintomas que os pacientes (*over-report*).

Nossos resultados sugerem que a obtenção de informação colateral sobre sintomas atuais de TDAH para corroborar o diagnóstico clínico pode ser relevante especialmente quando os colaterais revelam perceber mais sintomas que os pacientes. Tal situação está de acordo com o fenômeno chamado PIB, descrito em crianças e adultos com TDAH (Butzbach, 2021; Hoza, 2000), em que pacientes com maior hiperatividade, menor desempenho cognitivo e menos comorbidades se percebem de forma mais positiva do que outros pacientes com TDAH (Bourchtein et al., 2017; Lewinsohn et al, 1980; Moffitt et al., 2015). Um padrão oposto foi observado naqueles indivíduos cujos informantes relataram menos sintomas atuais do que o próprio paciente. Assim, os desfechos

observados sugerem que um relato de informante indicando mais sintomas do que os referidos pelo paciente pode corresponder a um indicativo clínico de PIB, em que há supervalorização do desempenho e minimização dos sintomas, por parte do paciente.

Evidências sugerem uma conexão entre a presença de PIB e taxas mais altas de remissão de sintomas, conforme informações da Coorte de Dunedin, na qual indivíduos com TDAH limitado à infância eram predominantemente meninos com o pior desempenho cognitivo na infância e na idade adulta, além de apresentarem desfechos negativos quando adultos (Moffit et al., 2015). Tais pacientes ainda apresentaram diferenças em PGSs para TDAH, inteligência e desempenho educacional quando comparado com outros grupos. Este perfil corresponde ao padrão clássico de neurodesenvolvimento do TDAH (Franke et al., 2018; Thapar et al. 2016), em que os meninos são propensos à atenuação dos sintomas no final da adolescência, mas apresentam prejuízo e baixo desempenho (Faraone et al., 2006), bem como a trajetória dos sintomas de “*wax and waning*” na idade adulta (Sibley et al., 2021). Em nosso estudo, o grupo de pacientes cujos informantes reportaram mais sintomas de TDAH apresentou taxas de remissão mais altas após acompanhamento de sete anos, o que está de acordo com achados anteriores que indicam que a remissão é mais comum em indivíduos com quadro de perfil hiperativo e impulsivo (Breda et al., 2021; Thapar et al 2016).

A situação em que o informante refere observar menos sintomas atuais do que o próprio paciente pode ser considerada um indicador do exagero de sintomas (Young & Goodman, 2016). Em nosso estudo, tais pacientes apresentaram melhor desempenho nos testes neuropsicológicos, sugerindo o chamado “viés ilusório negativo” que pode ocorrer em indivíduos autocríticos ou mesmo que buscam o diagnóstico de TDAH por motivos espúrios (Gresham et. al, 2000; Ramachandran et al., 2020). Entretanto, ao reavaliar esse grupo de pacientes sete anos depois e em um contexto em que não há benefício possível com o diagnóstico de TDAH, tais pacientes ainda se queixavam dos sintomas e do prejuízo do TDAH. Assim, nossos resultados apoiam a presença de uma autopercepção negativa de longa duração nesse grupo, em vez de sintomas de TDAH exagerados por motivos espúrios.

Mesmo com o pequeno tamanho da nossa amostra, os achados relacionados aos PGSs apoiam a hipótese de que, quando colaterais relatam mais sintomas do paciente, eles podem estar percebendo não apenas TDAH, mas também fenótipos biologicamente correlacionados associados ao transtorno como baixa inteligência, baixo nível de escolaridade, e presença de comorbidades (Li et al., 2021). Portanto, o uso de PGSs pode ser útil para capturar traços sutis, junto com a entrevista clínica. Ou seja, quando o informante apresenta seu relato de sintomas de TDAH, pode também refletir correlações genéticas fenotípicas.

A interpretação de nossos resultados precisa considerar algumas limitações. Enquanto o processo diagnóstico dos pacientes foi realizado por meio de entrevista face a face, as informações colaterais foram coletadas por meio de escala de Likert, menos precisa do que a entrevista clínica direta. No entanto, tais instrumentos provaram ser ferramentas válidas e confiáveis em ambientes clínicos (Anbarasan et al., 2020; Luty et al., 2009; Magnússon et al., 2006), especialmente para sintomas de hiperatividade (Martin et al., 2002). Além disso, uma vez que nossos resultados foram derivados de dados coletados com amostra clínica de pacientes adultos com TDAH, não pode haver generalização para grupos de idade e contexto diversos.

Ainda assim, usar a dispersão e o desvio padrão de um índice calculado pela subtração dos escores dos sintomas relatados pelo paciente e seus colaterais pode ser considerado artificial e de difícil aplicabilidade. No entanto, nosso principal objetivo era determinar a validade das informações colaterais discrepantes no processo de diagnóstico, em vez de fornecer um uso prático de uma escala específica. Esse método também foi usado em estudos anteriores para determinar a concordância entre autor, relatos e relatórios colaterais (McQuade et al., 2017; Tu et al., 2019).

Finalmente, uma vez que o presente trabalho é pautado na relevância da discrepância em relação aos relatos de paciente e informante sobre sintomas atuais de TDAH, não é recomendada a tradução clínica direta para outros tipos de informações de terceiros, como aquelas relativas a marcos do neurodesenvolvimento, história familiar psiquiátrica ou resposta ao tratamento

(Chang et al., 2013; Lundervold et al., 2021; Nelson & Liebel, 2017; Sodano et al., 2019).

Em resumo, nossos resultados fenotípicos e genômicos sugerem que, quando os pacientes referem menos sintomas do que os informantes colaterais, há uma probabilidade maior de que tais pacientes possam apresentar um viés ilusório positivo, apresentando, na realidade, um quadro clínico pior do que o que eles próprios percebem.

8 BIBLIOGRAFIA

- Adamou, M., Arif, M., Asherson, P., Aw, T. C., Bolea, B., Coghill, D., Guðjónsson, G., Halmøy, A., Hodgkins, P., Müller, U., Pitts, M., Trakoli, A., Williams, N., & Young, S. (2013). Occupational issues of adults with ADHD. *BMC psychiatry*, *13*, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-59>
- Adler, L., & Cohen, J. (2004). Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, *27*(2), 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2003.12.003>
- Aduen, P. A., Kofler, M. J., Sarver, D. E., Wells, E. L., Soto, E. F., & Cox, D. J. (2018). ADHD, depression, and motor vehicle crashes: A prospective cohort study of continuously-monitored, real-world driving. *Journal of psychiatric research*, *101*, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.026>
- Agnew-Blais, J. C., Belsky, D. W., Caspi, A., Danese, A., Moffitt, T. E., Polanczyk, G. V., Sugden, K., Wertz, J., Williams, B. S., Lewis, C. M., & Arseneault, L. (2021). Polygenic Risk and the Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder From Childhood to Young Adulthood: Findings From a Nationally Representative Cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *60*(9), 1147–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.12.033>
- Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., Wertz, J., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2016). Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA psychiatry*, *73*(7), 713–720. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0465>
- Alexander, L., & Liljequist, L. (2016). Determining the Accuracy of Self-Report Versus Informant-Report Using the Conners' Adult ADHD Rating Scale. *Journal of attention disorders*, *20*(4), 346–352. <https://doi.org/10.1177/1087054713478652>

American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing

Anbarasan, D., Kitchin, M., & Adler, L. A. (2020). Screening for Adult ADHD. *Current psychiatry reports*, 22(12), 72. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01194-9>

Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., ... Murray, R., Brainstorm Consortium (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N. Y.)*, 360(6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>

Asbjørnsen, A. E., Jones, L. Ø., Munkvold, L. H., Obrzut, J. E., & Manger, T. (2010). An examination of shared variance in self-report and objective measures of attention in the incarcerated adult population. *Journal of attention disorders*, 14(2), 182–193. <https://doi.org/10.1177/1087054709356395>

Ashendorf, L., Horwitz, J. E., & Gavett, B. E. (2015). Abbreviating the Finger Tapping Test. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(2), 99–104. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu091>

Barkley, R. A., & Murphy, K. (1998). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook*. 2nd Edition. New York: The Guilford Press

Barkley, R. A., & Peters, H. (2012). The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *Journal of attention disorders*, 16(8), 623–630. <https://doi.org/10.1177/10870547111432309>

Barkley, R. A., Knouse, L. E., & Murphy, K. R. (2011). Correspondence and disparity in the self- and other ratings of current and childhood ADHD symptoms and impairment in adults with ADHD. *Psychological assessment*, 23(2), 437–446. <https://doi.org/10.1037/a0022172>

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marris, A., Ouellette, C., Moore, P., & Spencer, T. (1996). Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(3), 343–351. <https://doi.org/10.1097/00004583-199603000-00016>

Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American journal of psychiatry*, 157(5), 816–818. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>

Bourchtein, E., Langberg, J. M., Owens, J. S., Evans, S. W., & Perera, R. A. (2017). Is the Positive Illusory Bias Common in Young Adolescents with ADHD? A Fresh Look at Prevalence and Stability Using Latent Profile and Transition Analyses. *Journal of abnormal child psychology*, 45(6), 1063–1075. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0248-3>

Bradley C. The Behavior of Children Receiving Bensedrine. *Am J Psychiatry*. 1937; 94:577–581. Published Online: 1 Apr 2006. <https://doi.org/10.1176/ajp.94.3.577>

Bramham, J., Murphy, D. G., Xenitidis, K., Asherson, P., Hopkin, G., & Young, S. (2012). Adults with attention deficit hyperactivity disorder: an investigation of age-related differences in behavioural symptoms, neuropsychological function and co-morbidity. *Psychological medicine*, 42(10), 2225–2234. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000219>

Breda, V., Rohde, L. A., Menezes, A., Anselmi, L., Caye, A., Rovaris, D. L., Vitola, E. S., Bau, C., & Grevet, E. H. (2020). Revisiting ADHD age-of-onset in adults: to what extent should we rely on the recall of childhood symptoms?. *Psychological medicine*, 50(5), 857–866. <https://doi.org/10.1017/S003329171900076X>

Breda, V., Rohde, L. A., Menezes, A., Anselmi, L., Caye, A., Rovaris, D. L., Vitola, E. S., Bau, C., & Grevet, E. H. (2021). The neurodevelopmental nature of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *The British journal of psychiatry*:

the journal of mental science, 218(1), 43–50.

<https://doi.org/10.1192/bjp.2020.200>

Breda, V., Rovaris, D. L., Vitola, E. S., Mota, N. R., Blaya-Rocha, P., Salgado, C. A., Victor, M. M., Picon, F. A., Karam, R. G., Silva, K. L., Rohde, L. A., Bau, C. H., & Grevet, E. H. (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. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 50(6), 557–565. <https://doi.org/10.1177/0004867415609421>

Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W. J., & Schweitzer, J. B. (2011). Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *Journal of psychiatric research*, 45(3), 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.014>

Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F. R., Loh, P. R., ReproGen Consortium, Psychiatric Genomics Consortium, Genetic Consortium for Anorexia Nervosa of the Wellcome Trust Case Control Consortium 3, Duncan, L., Perry, J. R., Patterson, N., Robinson, E. B., Daly, M. J., Price, A. L., & Neale, B. M. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature genetics*, 47(11), 1236–1241. <https://doi.org/10.1038/ng.3406>

Butzbach, M., Fuermaier, A., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., Tucha, L., & Tucha, O. (2021a). Metacognition, psychopathology and daily functioning in adult ADHD. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 43(4), 384–398. <https://doi.org/10.1080/13803395.2021.1940104>

Butzbach, M., Fuermaier, A., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., Tucha, L., & Tucha, O. (2021b). Metacognition in adult ADHD: subjective and objective perspectives on self-awareness of cognitive functioning. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 128(7), 939–955. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02293-w>

Canu, W. H., Hartung, C. M., Stevens, A. E., & Lefler, E. K. (2020). Psychometric Properties of the Weiss Functional Impairment Rating Scale: Evidence for Utility in Research, Assessment, and Treatment of ADHD in

Emerging Adults. *Journal of attention disorders*, 24(12), 1648–1660.

<https://doi.org/10.1177/1087054716661421>

Caye A. (2021). Editorial: Youngest Kids in Class and Their Long-term Outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, S0890-8567(21)01353-8. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.08.009>

Caye, A., Swanson, J., Thapar, A., Sibley, M., Arseneault, L., Hechtman, L., Arnold, L. E., Niclasen, J., Moffitt, T., & Rohde, L. A. (2016). Life Span Studies of ADHD-Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Current psychiatry reports*, 18(12), 111. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0750-x>

Chang, Z., Lichtenstein, P., Asherson, P. J., & Larsson, H. (2013).

Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 311–318.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.287>

Chen, Q., Hartman, C. A., Haavik, J., Harro, J., Klungsøyr, K., Hegvik, T. A., Wanders, R., Ottosen, C., Dalsgaard, S., Faraone, S. V., & Larsson, H. (2018).

Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS one*, 13(9), e0204516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204516>

Cherkasova, M. V., Roy, A., Molina, B., Scott, G., Weiss, G., Barkley, R. A., Biederman, J., Uchida, M., Hinshaw, S. P., Owens, E. B., & Hechtman, L.

(2021). Review: Adult Outcome as Seen Through Controlled Prospective Follow-up Studies of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Followed Into Adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, S0890-8567(21)00366-X. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.05.019>

Cheyette, S. R., & Cummings, J. L. (1995). Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7(2), 125–134. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.2.125>

Chhibber, A., Watanabe, A. H., Chaisai, C., Veettil, S. K., & Chaiyakunapruk, N. (2021). Global Economic Burden of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*, 39(4), 399–420.

<https://doi.org/10.1007/s40273-020-00998-0>

Choi, S. W., & O'Reilly, P. F. (2019). PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data. *GigaScience*, 8(7), giz082.

<https://doi.org/10.1093/gigascience/giz082>

Claessen, M. H., van der Ham, I. J., & van Zandvoort, M. J. (2015).

Computerization of the standard corsi block-tapping task affects its underlying cognitive concepts: a pilot study. *Applied neuropsychology. Adult*, 22(3), 180–188. <https://doi.org/10.1080/23279095.2014.892488>

da Silva, B. S., Cupertino, R. B., Rovaris, D. L., Schuch, J. B., Kappel, D. B., Müller, D., Bandeira, C. E., Victor, M. M., Karam, R. G., Mota, N. R., Rohde, L. A., Contini, V., Grevet, E. H., & Bau, C. (2018). Exocytosis-related genes and response to methylphenidate treatment in adults with ADHD. *Molecular psychiatry*, 23(6), 1446–1452. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.90>

Daley, D., Jacobsen, R. H., Lange, A. M., Sørensen, A., & Walldorf, J. (2019). The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 61, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.06.011>

Dalrymple, R. A., McKenna Maxwell, L., Russell, S., & Duthie, J. (2020). NICE guideline review: attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87). *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 105(5), 289–293. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316928>

de Los Reyes, A., & Kazdin, A. E. (2004). Measuring informant discrepancies in clinical child research. *Psychological assessment*, 16(3), 330–334.

<https://doi.org/10.1037/1040-3590.16.3.330>

de Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of clinical and*

experimental neuropsychology, 25(2), 242–254.

<https://doi.org/10.1076/jcen.25.2.242.13639>

Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O. O., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 51(1), 63–75.

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>

Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>

Du Rietz, E., Jangmo, A., Kuja-Halkola, R., Chang, Z., D'Onofrio, B. M., Ahnemark, E., Werner-Kiechle, T., & Larsson, H. (2020). Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 61(9), 959–968.

<https://doi.org/10.1111/jcpp.13206>

Dvorsky, M. R., Langberg, J. M., Molitor, S. J., & Bouchtein, E. (2016). Clinical Utility and Predictive Validity of Parent and College Student Symptom Ratings in Predicting an ADHD Diagnosis. *Journal of clinical psychology*, 72(4), 401–418. <https://doi.org/10.1002/jclp.22268>

Ebejer, J. L., Medland, S. E., van der Werf, J., Gondro, C., Henders, A. K., Lynskey, M., Martin, N. G., & Duffy, D. L. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PloS one*, 7(10), e47404.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047404>

- Emeh, C. C., Mikami, A. Y., & Teachman, B. A. (2018). Explicit and Implicit Positive Illusory Bias in Children With ADHD. *Journal of attention disorders*, 22(10), 994–1001. <https://doi.org/10.1177/1087054715612261>
- Emser, T. S., Johnston, B. A., Steele, J. D., Kooij, S., Thorell, L., & Christiansen, H. (2018). Assessing ADHD symptoms in children and adults: evaluating the role of objective measures. *Behavioral and brain functions: BBF*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12993-018-0143-x>
- Faraone, S. V., 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), 159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- 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. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M., Asherson, P., Atwoli, L., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., Tem Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the world health organization world mental health surveys.

Atten. Defic. Hyperact. Disord. 9, 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>

First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2015). Structured Clinical Interview for DSM-5—Research Version (SCID-5 for DSM-5, Research Version; SCID-5-RV). Arlington, VA, American Psychiatric Association

Fischer, A. G., Bau, C. H., Grevet, E. H., Salgado, C. A., Victor, M. M., Kalil, K. L., Sousa, N. O., Garcia, C. R., & Belmonte-de-Abreu, P. (2007). The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *Journal of psychiatric research*, 41(12), 991–996. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.008>

Fleming, M., Fitton, C. A., Steiner, M., McLay, J. S., Clark, D., King, A., Mackay, D. F., & Pell, J. P. (2017). Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA pediatrics*, 171(7), e170691. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0691>

Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., Cormand, B., Faraone, S. V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K. P., Ramos-Quiroga, J. A., Réthelyi, J. M., Ribases, M., & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>

Fried, R., Surman, C., Hammerness, P., Petty, C., Faraone, S., Hyder, L., Westerberg, D., Small, J., Corkum, L., Claudat, K., & Biederman, J. (2012). A controlled study of a simulated workplace laboratory for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 200(2-3), 949–956. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.020>

Fuller-Thomson, E., Rivière, R. N., Carrique, L., & Agbeyaka, S. (2020). The Dark Side of ADHD: Factors Associated With Suicide Attempts Among Those With ADHD in a National Representative Canadian Sample. *Archives of suicide research: official journal of the International Academy for Suicide Research*, 1–

19. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1080/13811118.2020.1856258>

Garcia, C. R., Bau, C. H., Silva, K. L., Callegari-Jacques, S. M., Salgado, C. A., Fischer, A. G., Victor, M. M., Sousa, N. O., Karam, R. G., Rohde, L. A., Belmonte-de-Abreu, P., & Grevet, E. H. (2012). The burdened life of adults with ADHD: impairment beyond comorbidity. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(5), 309–313.

<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.08.002>

Ginsberg, Y., Hirvikoski, T., & Lindefors, N. (2010). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC psychiatry*, 10, 112.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-112>

Gordon, C. T., & Fabiano, G. A. (2019). The Transition of Youth with ADHD into the Workforce: Review and Future Directions. *Clinical child and family psychology review*, 22(3), 316–347. <https://doi.org/10.1007/s10567-019-00274-4>

Gresham, M. F., Lane, K. K., MacMillan, D. L., Bocian, K., M., & Ward, S. L. (2000). Effects of Positive and Negative Illusory Biases: Comparisons Across Social and Academic Self-Concept Domains. *Journal of School Psychology*, 38(2), 151-175. [https://doi.org/10.1016/S0022-4405\(99\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0022-4405(99)00042-4)

Grevet, E. H., Bau, C. H., Salgado, C. A., Fischer, A., Victor, M. M., Garcia, C., de Sousa, N. O., Nerung, L., & Belmonte-De-Abreu, P. (2005). Concordância entre observadores para o diagnóstico em adultos do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtorno de oposição desafiante utilizando o K-SADS-E [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E].

Arquivos de neuro-psiquiatria, 63(2ª), 307–310. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000200019>

Grevet, E. H., Bau, C. H., Salgado, C. A., Fischer, A. G., Kalil, K., Victor, M. M., Garcia, C. R., Sousa, N. O., Rohde, L. A., & Belmonte-de-Abreu, P. (2006). 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*, 256(5), 311–319.

<https://doi.org/10.1007/s00406-006-0639-5>

Guelzow, B. T., Loya, F., & Hinshaw, S. P. (2017). How Persistent is ADHD into Adulthood? Informant Report and Diagnostic Thresholds in a Female Sample. *Journal of abnormal child psychology*, 45(2), 301–312.

<https://doi.org/10.1007/s10802-016-0174-4>

Hill, J. C., & Schoener, E. P. (1996). Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*, 153(9), 1143–1146.

<https://doi.org/10.1176/ajp.153.9.1143>

Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Zalecki, C., Huggins, S. P., Montenegro-Nevado, A. J., Schrodek, E., & Swanson, E. N. (2012). Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. *Journal of consulting and clinical psychology*, 80(6), 1041–1051.

<https://doi.org/10.1037/a0029451>

Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E. A., Soliva Vila, J. C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S. E., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Schweren, L., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., ... Franke, B. (2019). Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *The American journal of psychiatry*, 176(7), 531–542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>

Hoza, B., Waschbusch, D. A., Pelham, W. E., Molina, B. S., & Milich, R. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder and control boys' responses to social success and failure. *Child development*, 71(2), 432–446.

<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00155>

Ilbegi, S., Groenman, A. P., Schellekens, A., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J., Franke, B., Faraone, S. V., Rommelse, N., & Buitelaar, J. K. (2018). Substance use and nicotine dependence in persistent, remittent, and late-onset ADHD: a 10-year longitudinal study from childhood to young adulthood. *Journal of*

neurodevelopmental disorders, 10(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9260-y>

Jain, R., Jain, S., & Montano, C. B. (2017). Addressing Diagnosis and Treatment Gaps in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The primary care companion for CNS disorders*, 19(5), 17nr02153. <https://doi.org/10.4088/PCC.17nr02153>

Jansen, A. G., Dieleman, G. C., Jansen, P. R., Verhulst, F. C., Posthuma, D., & Polderman, T. (2020). Psychiatric Polygenic Risk Scores as Predictor for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in a Clinical Child and Adolescent Sample. *Behavior genetics*, 50(4), 203–212. <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09965-8>

Jarrett, M. A., & Ollendick, T. H. (2008). A conceptual review of the comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety: implications for future research and practice. *Clinical psychology review*, 28(7), 1266–1280. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.05.004>

Jennum, P., Hastrup, L. H., Ibsen, R., Kjellberg, J., & Simonsen, E. (2020). Welfare consequences for people diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A matched nationwide study in Denmark. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 37, 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.04.010>

Kamradt, J. M., Ullsperger, J. M., & Nikolas, M. A. (2014). Executive function assessment and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: tasks versus ratings on the Barkley deficits in executive functioning scale. *Psychological assessment*, 26(4), 1095–1105. <https://doi.org/10.1037/pas0000006>

Karam, R. G., Breda, V., Picon, F. A., Rovaris, D. L., Victor, M. M., Salgado, C. A., Vitola, E. S., Silva, K. L., Guimarães-da-Silva, P. O., Mota, N. R., Caye, A., Belmonte-de-Abreu, P., Rohde, L. A., Grevet, E. H., & Bau, C. H. (2015). Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study. *Psychological medicine*, 45(10), 2045–2056. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003183>

Karam, R. G., Rovaris, D. L., Breda, V., Picon, F. A., Victor, M. M., Salgado, C., Vitola, E. S., Mota, N. R., Silva, K. L., Meller, M., Rohde, L. A., Grevet, E. H., & Bau, C. (2017). Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *136*(2), 210–219. <https://doi.org/10.1111/acps.12757>

Katzman, M. A., Bilkey, T. S., Chokka, P. R., Fallu, A., & Klassen, L. J. (2017). Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC psychiatry*, *17*(1), 302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>

Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological medicine*, *35*(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002892>

Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, J., Jeong, G. H., Lee, E., Lee, S., Lee, K. H., Kronbichler, A., Stubbs, B., Solmi, M., Koyanagi, A., Hong, S. H., Dragioti, E., Jacob, L., Brunoni, A. R., Carvalho, A. F., Radua, J., Thompson, T., Smith, L., Oh, H., ... Fusar-Poli, P. (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet. Psychiatry*, *7*(11), 955–970. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6)

Knouse, L. E., & Mitchell, J. T. (2015). Incautiously Optimistic: Positively-Valenced Cognitive Avoidance in Adult ADHD. *Cognitive and behavioral practice*, *22*(2), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2014.06.003>

Korrel, H., Mueller, K. L., Silk, T., Anderson, V., & Sciberras, E. (2017). Research Review: Language problems in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - a systematic meta-analytic review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *58*(6), 640–654. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12688>

LaBianca, S., LaBianca, J., Pagsberg, A. K., Jakobsen, K. D., Appadurai, V., Buil, A., & Werge, T. (2021). Copy Number Variants and Polygenic Risk Scores Predict Need of Care in Autism and/or ADHD Families. *Journal of autism and*

developmental disorders, 51(1), 276–285. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04552-x>

Lee, P., Anttila, V., ... Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7), 1469–1482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>

Lee, J. J., Wedow, R., Okbay, A., Kong, E., Maghzian, O., Zacher, M., Nguyen-Viet, T. A., Bowers, P., Sidorenko, J., Karlsson Linnér, R., Fontana, M. A., Kundu, T., Lee, C., Li, H., Li, R., Royer, R., Timshel, P. N., Walters, R. K., Willoughby, E. A., Yengo, L., ... Cesarini, D. (2018). Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature genetics*, 50(8), 1112–1121. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0147-3>

Lewinsohn, P. M., Mischel, W., Chaplin, W., & Barton, R. (1980). Social competence and depression: the role of illusory self-perceptions. *Journal of abnormal psychology*, 89(2), 203–212. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.89.2.203>

Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome medicine*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>

Li, J. J., & He, Q. (2021). Polygenic Scores for ADHD: A Meta-Analysis. *Research on child and adolescent psychopathology*, 49(3), 297–310. <https://doi.org/10.1007/s10802-021-00774-4>

Li, T., Franke, B., AriasVasquez, A., & Mota, N. R. (2021). Mapping relationships between ADHD genetic liability, stressful life events, and ADHD symptoms in healthy adults. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 186(4), 242–250. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32828>

Libutzki, B., Ludwig, S., May, M., Jacobsen, R. H., Reif, A., & Hartman, C. A. (2019). Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a

claims data analysis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 58, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.019>

Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295-327. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.3.295>.

Logan, G. D. (1994). On the Ability to Inhibit Thought and Action: A Users' Guide to the Stop Signal Paradigm. In *Inhibitory Processes in Attention, Memory, and Language*. T. Dagenbach, T., & Carr, T., H. 189-239. San Diego, CA: Academic Press

London, A. S., & Landes, S. D. (2021). Cohort Change in the Prevalence of ADHD Among U.S. Adults: Evidence of a Gender-Specific Historical Period Effect. *Journal of attention disorders*, 25(6), 771–782. <https://doi.org/10.1177/1087054719855689>

Lundervold, A. J., Vartiainen, H., Jensen, D., & Haavik, J. (2021). Test-Retest Reliability of the 25-item version of Wender Utah Rating Scale. Impact of Current ADHD Severity on Retrospectively Assessed Childhood Symptoms. *Journal of attention disorders*, 25(7), 1001–1009. <https://doi.org/10.1177/1087054719879501>

Luty, J., Rajagopal Arokiadass, S. M., Sarkhel, A., Easow, J. M., Desai, R., Moorti, O. P., & El Hindy, N. (2009). Validation of self-report instruments to assess attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults attending community drug and alcohol services. *Journal of addiction medicine*, 3(3), 151–154. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31819343d0>

Magnin, E., & Maurs, C. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Revue neurologique*, 173(7-8), 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.008>

Magnússon, P., Smári, J., Sigurdardóttir, D., Baldursson, G., Sigmundsson, J., Kristjánsson, K., Sigurdardóttir, S., Hreidarsson, S., Sigurbjörnsdóttir, S., & Gudmundsson, O. O. (2006). Validity of self-report and informant rating scales of adult ADHD symptoms in comparison with a semistructured diagnostic

interview. *Journal of attention disorders*, 9(3), 494–503.

<https://doi.org/10.1177/1087054705283650>

Marchetta, N. D., Hurks, P. P., Krabbendam, L., & Jolles, J. (2008). Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology*, 22(1), 74–84.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.1.74>

Marshall, P., Hoelzle, J., & Nikolas, M. (2021). Diagnosing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in young adults: A qualitative review of the utility of assessment measures and recommendations for improving the diagnostic process. *The Clinical neuropsychologist*, 35(1), 165–198.

<https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1696409>

Marshall, P., Schroeder, R., O'Brien, J., Fischer, R., Ries, A., Blesi, B., & Barker, J. (2010). Effectiveness of symptom validity measures in identifying cognitive and behavioral symptom exaggeration in adult attention deficit hyperactivity disorder. *The Clinical neuropsychologist*, 24(7), 1204–1237.

<https://doi.org/10.1080/13854046.2010.514290>

Martin, N., Scourfield, J., & McGuffin, P. (2002). Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 180(3), 260–265. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.3.260>

Matthies, S., Philipsen, A., & Svaldi, J. (2012). Risky decision making in adults with ADHD. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 43(3), 938–946. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.02.002>

Matte, B., Rohde, L. A., & Grevet, E. H. (2012). ADHD in adults: a concept in evolution. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 4(2), 53–62.

<https://doi.org/10.1007/s12402-012-0077-3>

Mattos, P., Palmini, A., Salgado, C. A. I., Segenreich, D., Grevet, E. H., De Oliveira, I. R., Rohde, L. A., Romano, M., Louza, M., Abreu, P. B. & Lima, P. P. (2006). Brazilian Consensus of Specialists on the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *Revista de Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 28(1), 50–60. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082006000100007>

- McCauley, H. L., Breslau, J. A., Saito, N., & Miller, E. (2015). Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *50*(9), 1357–1365. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1044-z>
- McQuade, J. D., Mendoza, S. A., Larsen, K. L., & Breaux, R. P. (2017). The Nature of Social Positive Illusory Bias: Reflection of Social Impairment, Self-Protective Motivation, or Poor Executive Functioning?. *Journal of abnormal child psychology*, *45*(2), 289–300. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0172-6>
- Miller, C. J., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2010). Fading memories: retrospective recall inaccuracies in ADHD. *Journal of attention disorders*, *14*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1177/1087054709347189>
- Miller, M., Nevado-Montenegro, A. J., & Hinshaw, S. P. (2012). Childhood executive function continues to predict outcomes in young adult females with and without childhood-diagnosed ADHD. *Journal of abnormal child psychology*, *40*(5), 657–668. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9599-y>
- Mohr-Jensen, C., Müller Bisgaard, C., Boldsen, S. K., & Steinhausen, H. C. (2019). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *58*(4), 443–452. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.016>
- Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., Harrington, H., Hogan, S., Meier, M. H., Polanczyk, G. V., Poulton, R., Ramrakha, S., Sugden, K., Williams, B., Rohde, L. A., & 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), 967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Mörstedt, B., Corbisiero, S., Bitto, H., & Stieglitz, R. D. (2015). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adulthood: Concordance and Differences between Self- and Informant Perspectives on Symptoms and

Functional Impairment. *PloS one*, *10*(11), e0141342.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141342>

Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA psychiatry*, *78*(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>

Natarajan P. (2018). Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease: The First Risk Factor. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(16), 1894–1897. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1041>

Nelson, J. M., & Liebel, S. W. (2018). Anxiety and depression among college students with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Cross-informant, sex, and subtype differences. *Journal of American college health: J of ACH*, *66*(2), 123–132. <https://doi.org/10.1080/07448481.2017.1382499>

Ni, G., Zeng, J., Revez, J. A., Wang, Y., Zheng, Z., Ge, T., Restuadi, R., Kiewa, J., Nyholt, D. R., Coleman, J., Smoller, J. W., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Yang, J., Visscher, P. M., & Wray, N. R. (2021). A Comparison of Ten Polygenic Score Methods for Psychiatric Disorders Applied Across Multiple Cohorts. *Biological psychiatry*, *90*(9), 611–620. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.018>

Nikolas, M. A., Marshall, P., & Hoelzle, J. B. (2019). The role of neurocognitive tests in the assessment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological assessment*, *31*(5), 685–698. <https://doi.org/10.1037/pas0000688>

Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2013). Neuropsychological performance and attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom dimensions. *Neuropsychology*, *27*(1), 107–120. <https://doi.org/10.1037/a0030685>

Owens, J. S., Goldfine, M. E., Evangelista, N. M., Hoza, B., & Kaiser, N. M. (2007). A critical review of self-perceptions and the positive illusory bias in children with ADHD. *Clinical child and family psychology review*, *10*(4), 335–351. <https://doi.org/10.1007/s10567-007-0027-3>

- Palk, A. C., Dalvie, S., de Vries, J., Martin, A. R., & Stein, D. J. (2019). Potential use of clinical polygenic risk scores in psychiatry - ethical implications and communicating high polygenic risk. *Philosophy, ethics, and humanities in medicine: PEHM*, 14(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13010-019-0073-8>
- Pievsky, M. A., & McGrath, R. E. (2018). The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(2), 143–157. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx055>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*, 164(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Polanczyk, G. V., Eizirik, M., Aranovich, V., Denardin, D., da Silva, T. L., da Conceição, T. V., Pianca, T. G., & Rohde, L. A. (2003). Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 25(2), 87–90. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000200007>
- Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 395(10222), 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., Sklar, P., International Schizophrenia Consortium (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Ramachandran, S., Dertien, D., & Bentley, S. I. (2020). Prevalence of ADHD symptom malingering, nonmedical use, and drug diversion among college-enrolled adults with a prescription for stimulant medications. *Journal of addictive diseases*, 38(2), 176–185. <https://doi.org/10.1080/10550887.2020.1732762>

- Ramos, A.A., Hamdan, A.C., Machado, L., 2020. A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *Clin. Neuropsychol.* 34, 873–898. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1604998>
- Ramos-Quiroga, J. A., Nasillo, V., Richarte, V., Corrales, M., Palma, F., Ibáñez, P., Michelsen, M., Van de Glind, G., Casas, M., & Kooij, J. (2019). Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Journal of attention disorders*, 23(10), 1126–1135. <https://doi.org/10.1177/1087054716646451>
- Reitam, R. M., & D. Wolfson. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. 2nd ed. Neuropsychology Press
- Rizzo, P., Steinhausen, H. C., & Drechsler, R. (2010). Self-perception of self-regulatory skills in children with attention-deficit/hyperactivity disorder aged 8-10 years. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 2(4), 171–183. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0043-x>
- Romo, L., Julien Sweerts, S., Ordonneau, P., Blot, E., & Gicquel, L. (2021). Road accidents in young adults with ADHD: Which factors can explain the occurrence of injuries in drivers with ADHD and how to prevent it?. *Applied neuropsychology. Adult*, 28(3), 372–377. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1640697>
- Ronald, A., de Bode, N., & Polderman, T. (2021). Systematic Review: How the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Score Adds to Our Understanding of ADHD and Associated Traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(10), 1234–1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.01.019>
- Roth, R. M., Lance, C. E., Isquith, P. K., Fischer, A. S., & Giancola, P. R. (2013). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version in healthy adults and application to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 28(5), 425–434. <https://doi.org/10.1093/arclin/act031>

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallón, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E. O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., & Arrondo, G. (2018). Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *84*, 63–71.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.007>

Rutter, M., Kim-Cohen, J., & Maughan, B. (2006). Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *47*(3-4), 276–295.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01614.x>

Schneider, B. C., Schöttle, D., Hottenrott, B., Gallinat, J., & Moritz, S. (2019). Assessment of Adult ADHD in Clinical Practice: Four Letters-40 Opinions. *Journal of attention disorders*, 1087054719879498. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1177/1087054719879498>

Schneider, B. C., Thoering, T., Cludius, B., & Moritz, S. (2015). Self-reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: rate of endorsement and association with neuropsychological performance in an adult psychiatric sample. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *30*(3), 186–191.

<https://doi.org/10.1093/arclin/acv015>

Schreuer, N., & Dorot, R. (2017). Experiences of employed women with attention deficit hyperactive disorder: A phenomenological study. *Work (Reading, Mass.)*, *56*(3), 429–441. <https://doi.org/10.3233/WOR-172509>

Sibley M. H. (2021). Empirically-informed guidelines for first-time adult ADHD diagnosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *43*(4), 340–351. <https://doi.org/10.1080/13803395.2021.1923665>

Sibley, M. H., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Hechtman, L. T., Kennedy, T. M., Owens, E., Molina, B., Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Roy, A., Chronis-Tuscano, A., Newcorn, J. H., Rohde, L. A., & MTA Cooperative Group (2021). Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study

of ADHD. *The American journal of psychiatry*, appiajp202121010032. Advance online publication. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010032>

Sibley, M. H., Coxe, S., & Molina, B. S. (2017). Refining Diagnostic Procedures for Adults With Symptoms of ADHD. *Assessment*, 24(3), 290–296.

<https://doi.org/10.1177/1073191116676890>

Sibley, M. H., Mitchell, J. T., & Becker, S. P. (2016). Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *The lancet. Psychiatry*, 3(12), 1157–1165.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30190-0)

Sibley, M. H., Pelham, W. E., Molina, B., Gnagy, E. M., Waschbusch, D. A., Garefino, A. C., Kuriyan, A. B., Babinski, D. E., & Karch, K. M. (2012a).

Diagnosing ADHD in adolescence. *Journal of consulting and clinical psychology*, 80(1), 139–150. <https://doi.org/10.1037/a0026577>

Sibley, M. H., Pelham, W. E., Molina, B., Gnagy, E. M., Waxmonsky, J. G.,

Waschbusch, D. A., Derefinko, K. J., Wymbs, B. T., Garefino, A. C., Babinski, D. E., & Kuriyan, A. B. (2012b). When diagnosing ADHD in young adults

emphasize informant reports, DSM items, and impairment. *Journal of consulting and clinical psychology*, 80(6), 1052–1061. <https://doi.org/10.1037/a0029098>

Silverstein, M. J., Faraone, S. V., Alperin, S., Biederman, J., Spencer, T. J., & Adler, L. A. (2018). How Informative Are Self-Reported Adult Attention-

Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms? An Examination of the Agreement Between the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Self-Report Scale V1.1 and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Investigator Symptom Rating Scale. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 28(5), 339–349. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0082>

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: the journal of mental science, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>

Sodano, S. M., Tamulonis, J. P., Fabiano, G. A., Caserta, A. M., Hulme, K. F., Hulme, K. L., Stephan, G. R., & Tronci, F. (2021). Interpersonal Problems of

Young Adults With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of attention disorders*, 25(4), 562–571.

<https://doi.org/10.1177/1087054718821728>

Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 11, 04009.

<https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>

Steward, K. A., Tan, A., Delgaty, L., Gonzales, M. M., & Bunner, M. (2017). Self-Awareness of Executive Functioning Deficits in Adolescents With ADHD. *Journal of attention disorders*, 21(4), 316–322.

<https://doi.org/10.1177/1087054714530782>

Sun, S., Kuja-Halkola, R., Faraone, S.V., D'Onofrio, B.M., Dalsgaard, S., Chang, Z., Larsson, H., 2019. Association of psychiatric comorbidity with the risk of premature death among children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 76, 1141–1149. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1944>

Swanson, J. M. (1992). *School-Based Assessments and Interventions for Add Students*. Irvine, CA: K.C. Press

Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10024), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)

Toplak, M. E., Dockstader, C., & Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *Journal of neuroscience methods*, 151(1), 15–29.

<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.09.018>

Tsai, F. J., Tseng, W. L., Yang, L. K., & Gau, S. S. (2019). Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: Treatment effect and subtypes. *PloS one*, 14(2), e0211873.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211873>

Tu, J. W., Owens, E. B., & Hinshaw, S. P. (2019). Positive Illusory Bias Still Illusory? Investigating Discrepant Self-Perceptions in Girls with ADHD. *Journal of pediatric psychology, 44*(5), 576–588. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsy109>

Ustun, B., Adler, L. A., Rudin, C., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., Gruber, M. J., & Kessler, R. C. (2017). The World Health Organization Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Self-Report Screening Scale for DSM-5. *JAMA psychiatry, 74*(5), 520–527.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0298>

Vaa, T., 2014. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid. Anal. Prev.* 62, 415–425.

<https://doi.org/10.1016/j.aap.2013.10.003>

van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W., Faraone, S. V., Heslenfeld, D. J., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J., Franke, B., Buitelaar, J. K., Rommelse, N. N., & Oosterlaan, J. (2017). Neurocognitive Predictors of ADHD Outcome: a 6-Year Follow-up Study. *Journal of abnormal child psychology, 45*(2), 261–272.

<https://doi.org/10.1007/s10802-016-0175-3>

van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Thissen, A. J., Faraone, S. V., Heslenfeld, D. J., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J., Franke, B., Buitelaar, J. K., Rommelse, N. N., & Oosterlaan, J. (2016). A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *European child & adolescent psychiatry, 25*(9), 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0820-y>

Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in cognitive sciences, 12*(11), 418–424.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>

Victor, M. M., da Silva, B. S., Kappel, D. B., Bau, C. H., & Grevet, E. H. (2018). Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 52*(6), 509–513. <https://doi.org/10.1177/0004867418769743>

Victor, M. M., Rovaris, D. L., Salgado, C. A., Silva, K. L., Karam, R. G., Vitola, E. S., Picon, F. A., Contini, V., Guimarães-da-Silva, P. O., Blaya-Rocha, P., Belmonte-de-Abreu, P. S., Rohde, L. A., Grevet, E. H., & Bau, C. H. (2014). Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study. *Journal of clinical psychopharmacology*, *34*(2), 212–217.

<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000091>

Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American journal of human genetics*, *101*(1), 5–22.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>

Vitola, E. S., Bau, C. H., Salum, G. A., Horta, B. L., Quevedo, L., Barros, F. C., Pinheiro, R. T., Kieling, C., Rohde, L. A., & Grevet, E. H. (2017). Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. *Psychological medicine*, *47*(4), 744–754. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002853>

Wand, H., Lambert, S. A., Tamburro, C., Iacocca, M. A., O'Sullivan, J. W., Sillari, C., Kullo, I. J., Rowley, R., Dron, J. S., Brockman, D., Venner, E., McCarthy, M. I., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Hegele, R. A., Khera, A. V., Chatterjee, N., Kooperberg, C., Edwards, K., Vlessis, K., ... Wojcik, G. L. (2021). Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*, *591*(7849), 211–219. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03243-6>

Wechsler, D. (1981). WAIS-R: Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. Cleveland: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). WAIS-III and WMS-III Technical Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2004). WAIS-III: Manual Para Administração e Avaliação. Villena, M.C. de, Transl.). São Paulo: Casa do Psicólogo (Originally published in 1997)

Wood, D. R., Reimherr, F. W., Wender, P. H., & Johnson, G. E. (1976).

Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary

report. *Archives of general psychiatry*, 33(12), 1453–1460.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770120057005>

Wray, N. R., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2007). Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome research*, 17(10), 1520–1528. <https://doi.org/10.1101/gr.6665407>

Yoshimasu, K., Barbaresi, W. J., Colligan, R. C., Voigt, R. G., Killian, J. M., Weaver, A. L., & Katusic, S. K. (2019). Psychiatric Comorbidities Modify the Association Between Childhood ADHD and Risk for Suicidality: A Population-Based Longitudinal Study. *Journal of attention disorders*, 23(8), 777–786.

<https://doi.org/10.1177/1087054717718264>

Young, J. L., & Goodman, D. W. (2016). Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Management, and Treatment in the DSM-5 Era. *The primary care companion for CNS disorders*, 18(6), 10.4088/PCC.16r02000.

<https://doi.org/10.4088/PCC.16r02000>

Zalsman, G., & Shilton, T. (2016). Adult ADHD: A new disease?. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 20(2), 70–76.

<https://doi.org/10.3109/13651501.2016.1149197>

ANEXO A – KSADS

A. K-SADS (DSM-IV)

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?

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

Você comete erros banais por falta de atenção?

A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)

Você tem dificuldades em manter a atenção?

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

A3. PARECE NÃO OUVIR

Você freqüentemente parece não escutar o que lhe está sendo dito?

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

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

A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não segue as instruções que lhe são dadas?

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

A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR

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

A6. EVITAÇÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

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

A7. FREQUENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

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

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distrai facilmente por estímulos externos?

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

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

A9. MUITAS VEZES ESQUECE

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

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?

Você freqüentemente se contorce na sua cadeira?

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

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

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, ficar mexendo em coisas sem muita objetividade? Incomodado quando se sente confinado/fechado
Você vivencia situações de inquietação? (ex. *sensação subjetiva de inquietação*)

B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

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

B5. MUITAS VEZES "LIGADO NA TOMADA" OU AGE COMO "SE TIVESSE UM MOTORZINHO DENTRO DE VOCÊ"

Você freqüentemente se sente "ligado na tomada" ou como se "tivesse um motorzinho"?
Sente-se desconfortável em permanecer parado por um período de tempo longo, como em restaurantes, encontros, etc

B6. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

B7. DISPARA RESPOSTAS

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

B8. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ

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

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

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

C. CONTEXTOS**C1. COLÉGIO OU FACULDADE**

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

C2. TRABALHO

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

C3. CASA

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

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

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

0) Ausentes 1) Presentes

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

0) Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos:

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado 4) Desatento Restritivo

ANEXO B – SNAP-IV

Nome do Paciente: _____ Número: _____

Para cada item escolha a coluna que melhor descreve você:

MTA SNAP-IV	Nem um pouco	Um pouco	Bastante	Demais
1 Falho em prestar atenção aos detalhes ou cometo erros por falta de cuidado em trabalhos ou em tarefas				
2 Tenho dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3 Pareço não escutar quando me falam diretamente				
4 Não sigo instruções e falho em terminar tarefas ou obrigações.				
5 Tenho dificuldades para organizar tarefas ou obrigações				
6 Evito, não gosto ou reluto em envolver-me em tarefas que me exijam manutenção de esforço mental.				
7 Perco coisas necessárias para minhas atividades (chaves, livros, lápis, material de trabalho, contas)				
8 Sou distraído por estímulos do ambiente.				
9 Sou esquecido nas atividades diárias				
10 Sou Irrequieto com as mãos ou pés ou me remexe na cadeira				
11 Abandono minha cadeira em situações nas quais esperam que permaneça sentado				
12 Sou inquieto, não consigo me manter em um mesmo lugar				
13 Tenho dificuldade de me envolver silenciosamente em atividades de lazer				
14 Estou a mil ou freqüentemente ajo como se estivesse "a todo vapor".				
15 Falo em demasia				
16 Dou respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas				
17 Tenho dificuldade para aguardar minha vez				
18 Interrompo ou me intrometo com os outros (ex. intrometo-me em conversas)				
19 Me descontrolo				
20 Discuto com os outros				
21 Ativamente desafio ou me recuso a seguir os pedidos dos chefes ou as regras				
22 Faço coisas para incomodar os outros de propósito				
23 Culpo os outros pelos meus erros ou má conduta				
24 Sou sensível ou facilmente incomodado pelos outros				
25 Sou raivoso ou ressentido				
26 Sou malvado ou vingativo				

ANEXO C – BAARS (pessoal)

Escala de sintomas atuais – questionário pessoal

Nome _____ Número _____ Data ____/____/____

Instruções: Por favor, circule o número próximo a cada item que melhor descreva seu comportamento

Em que extensão estes problemas com sintomas de desatenção e hiperatividade que você acabou de assinalar interferem em sua capacidade nas seguintes áreas (nos últimos 6 meses):

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

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

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

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

Itens	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente

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

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

Áreas	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Em casa com minha família	0	1	2	3
2. Trabalho	0	1	2	3
3. Interações sociais	0	1	2	3
4. Atividades comunitárias	0	1	2	3
5. Nos estudos	0	1	2	3

6.Namoro ou casamento	0	1	2	3
7.Finanças	0	1	2	3
8.Condução de veículos	0	1	2	3
9.Lazer	0	1	2	3
10.Responsabilidades diárias	0	1	2	3

Instruções: circule o número que melhor descreve seu comportamento

quando você tinha de 5 a 12 anos

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

ANEXO D – BAARS (informante)

Escala de sintomas atuais - Questionário preenchido por familiar ou pessoa íntima

Nome _____ Data ___/___/___

Identificação do informante _____

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

Itens	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüen- temente	Muito freqüen- temente
1. Não consegue dar a devida atenção a detalhes ou comete enganos por descuidos no seu trabalho	0	1	2	3
2. É inquieto com as mãos, os pés ou quando sentado	0	1	2	3
3. Tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer	0	1	2	3
4. Levanta-se de sua cadeira em situações em que se espera que fique sentado	0	1	2	3
5. Não presta atenção quando se dirigem a ele	0	1	2	3
6. Sente-se inquieto	0	1	2	3
7. Não segue instruções e não conclui tarefas	0	1	2	3
8. Tem dificuldade em se envolver em atividades de lazer em silêncio	0	1	2	3
9. Tem dificuldade em organizar atividades e tarefas	0	1	2	3
10. Sente-se "ligado na tomada" ou "movido a jato"	0	1	2	3
11. Evita, não gosta, ou reluta em fazer trabalhos que exigem esforço mental prolongado	0	1	2	3
12. Fala demais	0	1	2	3
13. Perde coisas necessárias para tarefas e atividades	0	1	2	3
14. Responde perguntas antes que sejam completadas	0	1	2	3
15. Distrai-se facilmente	0	1	2	3
16. Tem dificuldade em esperar sua vez	0	1	2	3

17. E esquecido nas atividades cotidianas	0	1	2	3
18. Interrompe os outros e é intrometido	0	1	2	3

Em que extensão estes problemas que você acabou de assinalar interferem na vida do paciente nas seguintes áreas:

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

Instruções: circule o número que melhor descreve o comportamento

do paciente nos últimos 6 meses

Comportamentos	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Perde as estribeiras	0	1	2	3
2. Discute	0	1	2	3
3. É desafiador ou se recusa a seguir regras	0	1	2	3
4. Deliberadamente irrita os outros	0	1	2	3
5. Culpa os outros pelos seus erros ou maus comportamentos	0	1	2	3
6. Os outros irritavam-no facilmente	0	1	2	3
7. É irritado e ressentido	0	1	2	3
8. É rancoroso ou vingativo	0	1	2	3

Escala de sintomas na infância (5 a 12 anos) questionário preenchido por familiar ou pessoa íntima

Nome _____ Data ___/___/___
 Identificação do informante _____

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

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

Com que idade do paciente surgiram os problemas que você acabou de assinalar? _____ anos

Em que extensão estes problemas que você acabou de assinalar interferiam na capacidade do paciente nas seguintes áreas, ***quando ele tinha de 5 a 12 anos:***

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

Instruções: circule o número que melhor descreve o comportamento

quando o paciente tinha de 5 a 12 anos

Comportamentos	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Perdia as estribeiras	0	1	2	3
2. Discutia	0	1	2	3
3. Era desafiador ou se recusava a seguir regras	0	1	2	3
4. Deliberadamente irritava os outros	0	1	2	3
5. Culpava os outros pelos seus erros ou maus comportamentos	0	1	2	3
6. Os outros irritavam-no facilmente	0	1	2	3
7. Era irritado e ressentido	0	1	2	3
8. Era rancoroso ou vingativo	0	1	2	3

Instruções: Por favor, indique se o paciente apresentava alguma das seguintes características

entre os 5 e 18 anos

1. Frequentemente provocava, ameaçava ou intimidava os outros	Não	Sim
2. Frequentemente envolvia-se em lutas corporais	Não	Sim
3. Usava armas que poderiam causar sérios danos físicos aos outros (ex.: bastão, tijolo, garrafa quebrada, faca ou revólver)	Não	Sim
4. Era fisicamente cruel para com os outros	Não	Sim
5. Era fisicamente cruel para com animais	Não	Sim
6. Cometia assaltos	Não	Sim
7. Forçava pessoas a manter relações sexuais	Não	Sim
8. Deliberadamente ateava fogo em objetos para causar sérios danos	Não	Sim
9. Deliberadamente destruía propriedade alheia	Não	Sim
10. Arrombava carros, prédios ou residências	Não	Sim
11. Frequentemente mentia para obter vantagens, favores ou evitar obrigações	Não	Sim
12. Furtava objetos de valor	Não	Sim
13. Frequentemente pemoitava fora de casa, apesar da proibição dos pais (idade: _____ anos)	Não	Sim
14. Fugiu de casa à noite pelo menos duas vezes, enquanto vivia com os pais, em abrigos ou pensões protegidas. Quantas vezes? _____	Não	Sim
15. "Matava aulas" frequentemente. Com que idade? _____ anos	Não	Sim

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Voluntário n.º

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação sobre o estudo do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em adultos (TDAH)

Prezado(a) Senhor(a):

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que estuda o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade no adulto. Popularmente, este transtorno costuma ser chamado de Déficit de Atenção. Este é um transtorno frequente nos adultos, que acomete cerca de 8 milhões de brasileiros. Pessoas com Déficit de Atenção apresentam prejuízos no rendimento em diferentes áreas da vida como nos estudos, no trabalho e no convívio familiar e social.

No momento, estamos interessados em estudar pessoas que **NÃO** apresentem Déficit de Atenção. Por isso, estamos lhe convidando para participar de uma avaliação psiquiátrica, como voluntário, para saber se você apresenta ou não Déficit de Atenção.

Se você apresentar o diagnóstico de Déficit de Atenção, poderá optar por ser atendido(a) em nosso ambulatório gratuitamente.

Se você **NÃO** apresentar Déficit de Atenção, uma entrevista psiquiátrica completa lhe será oferecida para o levantamento de outros problemas psiquiátricos.

Se você apresentar qualquer outro problema emocional faremos o esforço possível no sentido de orientá-lo e encaminhá-lo para o tratamento adequado e compatível com sua situação financeira, dentro dos recursos da comunidade.

Esta avaliação será mantida sob absoluto sigilo.

No momento que você estiver doando sangue, será coletada 01 (uma) amostra de 10 mililitros (ml) para nosso estudo. Esta amostra de sangue será utilizada **EXCLUSIVAMENTE** para a avaliação de alguns genes relacionados ao transtorno.

O material extraído e os dados coletados na entrevista serão utilizados para fazer comparações entre pessoas que tem Déficit de Atenção e pessoas que não tem o transtorno.

O sangue será guardado no Departamento de Genética da UFRGS aos cuidados do professor Dr. Claiton Henrique Dotto Bau.

Este material será guardado de uma forma especial sem descrição de nome. Apenas com um número de código de conhecimento exclusivo dos pesquisadores.

Se este material vier a ser usado em pesquisas científicas posteriores, você será consultado para saber se aceita ou não que isto seja feito. Quaisquer novos estudos serão submetidos previamente à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas.

Em caso de qualquer dúvida, ou desejo de que seu sangue seja retirado de nosso estudo, você pode entrar em contato pelo telefone com os pesquisadores responsáveis:

Dr. Claiton Henrique Dotto Bau (3308-6718)

Dr. Paulo Belmonte-de-Abreu (3346-2977)

Dr. Eugenio Horacio Grevet (3321-2347 e 9987-7602)

Dr. Eduardo Vitola (3594-1153 e 91056254)

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

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

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

Obs: Uma via deste documento ficará com você e outra com a equipe de pesquisa.

ANEXO F – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**RESOLUÇÃO**

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

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

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

CLAITON H. O. BAU

EUGENIO GREVET

CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO

BETINA CHAIT

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

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

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

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

Prof. Themis Reverbél da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA