

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria**

**TESE DE DOUTORADO**

**Heterogeneidade Genética e Fenotípica no Transtorno de Déficit de  
Atenção/Hiperatividade em Adultos**

**Autor: Eugenio Horacio Grevet  
Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu  
Co-orientador: Claiton Henrique Dotto Bau**

**Porto Alegre  
2005**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria**

**TESE DE DOUTORADO**

**Heterogeneidade Genética e Fenotípica no Transtorno de Déficit de  
Atenção/Hiperatividade em Adultos**

**Autor: Eugenio Horacio Grevet**

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

**Co-orientador: Claiton Henrique Dotto Bau**

**Porto Alegre  
2005**

**“Cerca-nos uma natureza inconsciente, impassível, que não nos entende, nem sequer nos vê, e donde não podemos esperar nem socorro nem consolação.”**

**Eça de Queiroz, Correspondência de Fradique Mendes, VI.**

**“A trajetória da partícula está determinada no instante em que se desloca e o que nos impede de saber-lhe o destino é o desconhecimento de suas propriedades”**

**Paradoxo EPR (Einstein-Podolski-Rosen)**

## Agradecimentos

À nossa querida equipe de trabalho:

Carlos Salgado, Aline Fischer, Katiane Kalil, Marcelo Victor, Christiane Garcia, Nyvia Oliveira Souza e Francine Marques que nestes últimos cinco anos de convívio realizou um trabalho incansável e de extrema lealdade e dedicação.

Ao meu grande amigo Carlos Salgado, sem sua sensibilidade este trabalho e o da equipe não teriam sido possíveis. Obrigado pela paciência e carinho.

Aos Mestres:

Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu, pelo carinho, a dedicação e a orientação no sentido mais amplo da palavra que ele ofereceu durante todos estes anos de aprendizado.

Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Baú. Muitas vezes devemos tanto a uma pessoa que não temos sequer como lhe retribuir. Serei grato por toda minha vida pelo que fez por minha formação científica e intelectual.

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde, que apesar de não ser meu orientador direto nesta tese, é um exemplo para todos nós do PRODAH-Adultos pela sua dedicação, pioneirismo e trabalho científico de excelência no Brasil e no mundo.

À minha mãe e irmãos:

Estela Maris Novaira, Nahuel e Gastón Grevet pelo exemplo de determinação, garra e lealdade com os quais devemos sempre viver.

À minha mãe brasileira: Lacy Dorothy Tietzmann.

Ao amor de minha vida: Ana Cristina Tietzmann

Ao fruto deste amor:

Laura e Felipe, por dar sentido às nossas vidas.

## Dedicatória

Dedico esta tese ao meu pai **Enrique Ramiro Grevet**, que apesar de nunca ter tido a chance saber o que o acometia, sofreu durante toda sua vida as conseqüências do TDAH.

## Sumário

|  |     |
|--|-----|
| <b>Lista de abreviaturas</b> .....                                 | 07  |
| <b>Lista de tabelas da revisão bibliográfica</b> .....             | 08  |
| <b>01. Resumo Geral</b> .....                                      | 09  |
| 01.1. General Summary.....   | 11  |
| <b>02. Introdução</b> .....  | 12  |
| <b>03. Revisão da literatura</b> .....                             | 16  |
| 3.1 Introdução.....  | 16  |
| 3.2 Características Clínicas.....                                  | 16  |
| 3.2.1 Desatenção.....  | 17  |
| 3.2.2 Hiperatividade.....  | 19  |
| 3.2.3 Impulsividade.....   | 19  |
| 3.3 Critérios diagnósticos.....                                    | 20  |
| 3.4 Heterogeneidade.....   | 24  |
| 3.4.1 Gênero e TDAH.....   | 25  |
| 3.4.2 Subtipos de TDAH.....  | 27  |
| 3.4.3 Comorbidades e TDAH.....                                     | 28  |
| 3.5 Etiologia.....   | 29  |
| 3.5.1 Componente genético do TDAH.....                             | 30  |
| 3.5.2 Estudos moleculares.....                                     | 31  |
| <b>04. Referências da introdução e da revisão literatura</b> ..... | 34  |
| <b>05. Objetivos</b> .....   | 46  |
| <b>06. Artigo científico em português (estudo 1)</b> .....         | 49  |
| <b>07. Artigo científico em inglês (estudo 2)</b> .....            | 63  |
| <b>08. Artigo científico em português (estudo 2)</b> .....         | 87  |
| <b>09. Artigo científico em inglês (estudo 3)</b> .....            | 113 |
| <b>10. Artigo científico em português (estudo 3)</b> .....         | 136 |
| <b>11. Discussão</b> .....   | 160 |
| 11.1 referências bibliográficas da discussão.....                  | 164 |
| <b>12. Conclusões gerais</b> .....                                 | 166 |
| <b>13. Anexos</b> .....  | 167 |
| 13.01 Artigo do histórico e da epidemiologia doTDAH.....           | 168 |
| 13.02 Manual de preenchimento do protocolo do ambulatório.....     | 186 |
| 13.03 KSADS-E para diagnóstico de TDAH.....                        | 191 |
| 13.04 KSADS-E para diagnóstico de TOD.....                         | 202 |
| 13.05 M.I.N.I. (transtorno de conduta e anti-social).....          | 203 |
| 13.06 Protocolo de dados demográficos e clínicos.....              | 205 |
| 13.07 Folhas de resposta do SCID-I-R.....                          | 211 |
| 13.08 MTA SNAP-IV.....   | 221 |
| 13.09 Escalas auto-aplicadas de Barkley.....                       | 223 |
| 13.10 Temperament and character inventory (TCI).....               | 230 |
| 13.11 Consentimento informado.....                                 | 241 |

## Lista de abreviaturas

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>5-HTT</b>          | <b>Gene do transportador de serotonina</b>  |
| <b>5-HTTLPR</b>       | <b>Polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina</b>          |
| <b>alelo L</b>        | <b>Alelo longo (long) do gene do transportador de serotonina</b>                        |
| <b>Alelo S</b>        | <b>Alelo curto (small) do gene do transportador de serotonina</b>                       |
| <b>DAT1</b>           | <b>Gene do transportador da dopamina</b>  |
| <b>DRD4</b>           | <b>Gene do receptor D4 da dopamina</b>  |
| <b>CID-10</b>         | <b>Classificação Internacional de Doenças versão 10</b>                                 |
| <b>DSM-IV</b>         | <b>Diagnostic and Statistical Manual Version IV</b>                                     |
| <b>KSADS-E</b>        | <b>Kiddies Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Epidemiologic Version</b> |
| <b>TDAH</b>           | <b>Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade</b>                                  |
| <b>TOD</b>            | <b>Transtorno de Opositor Desafiante</b>  |
| <b>DM</b>             | <b>Depressão Maior</b>  |
| <b>PRODAH-Adultos</b> | <b>Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em adultos</b>          |

## **Lista de tabelas da revisão bibliográfica**

**Tabela 1. Critérios diagnósticos do CID-10 para o transtorno hiperquinético.....22**

**Tabela 2 Critérios diagnósticos do DSM-IV para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.....23**

## 1. Resumo Geral

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos é relativamente pouco estudado, especialmente fora dos Estados Unidos e Europa. Menos ainda é conhecido sobre a heterogeneidade do problema, caracterizada por subtipos, comorbidades ou endofenótipos. No presente conjunto de estudos, avaliamos uma amostra de pacientes adultos descendentes de europeus com TDAH. Uma entrevista diagnóstica ampla identificou os desfechos clínicos que incluíam a gravidade, os subtipos e as comorbidades. Inicialmente, os instrumentos necessários para realizar o diagnóstico de TDAH e o transtorno opositor desafiante (TOD) foram contextualizados para a sua utilização na idade adulta. A concordância entre observadores foi aferida, demonstrando-se que o diagnóstico poderia ser feito de maneira homogênea pela equipe de pesquisadores. A investigação da heterogeneidade clínica teve por base uma amostra de 219 pacientes, sendo 117 (53,5%) do subtipo combinado, 88 (40%) desatentos e 14 (6,5%) hiperativos. Os subtipos de TDAH mostraram-se válidos para adultos de ambos os sexos. A razão homens:mulheres na amostra foi 1,1:1. O gênero não influencia a relação entre os subtipos e as comorbidades. As mulheres apresentaram uma maior incidência de transtornos de ansiedade e os homens maior incidência de transtornos por uso de substâncias e transtorno de personalidade anti-social. Adultos com TDAH do subtipo combinado, de ambos os sexos, obtiveram mais freqüentemente o diagnóstico de transtorno de conduta e TOD do que indivíduos desatentos. Os dados também sugerem uma equivalência transcultural do fenótipo de TDAH. O estudo de associação avaliou 270 pacientes adultos com TDAH e 218 controles. O polimorfismo 5-HTTLPR não se mostrou associado com o TDAH ou às comorbidades avaliadas. Entretanto, os portadores do alelo S apresentaram níveis mais elevados de desatenção e de procura de novidades. Este estudo nos permitiu

observar que uma menor expressão do transportador de serotonina pode acarretar numa maior severidade do TDAH de adultos (maior desatenção) e influenciar o perfil de temperamento apresentado por estes pacientes (maior procura de novidades). Este conjunto geral de resultados estimula novos estudos sobre a heterogeneidade genética e fenotípica do TDAH em adultos.

## 1.1 Geral Summary

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is relatively poorly investigated, especially outside the United States and Europe. Even less is known about its heterogeneity defined by subtypes, comorbidity or endophenotypes. In the present thesis, we evaluated an adult European descent ADHD sample. A comprehensive diagnostic interview identified the clinical outcomes including severity, subtypes and comorbidity. Initially, the instruments to diagnose the disorder and oppositional defiant disorder (ODD) were contextualized to use in adult patients. The interrater reliability was measured, showing that the research team could obtain the ADHD diagnosis homogeneously. The investigation on the clinical heterogeneity was performed with 219 patients, where 117 (53.5%) were combined, 88 (40%) inattentive and 14 (6.5%) hyperactive. The adult ADHD subtypes presented cross-gender validity. The male:female ratio was 1.1:1. Gender did not moderate the relationship between subtypes and comorbidity. Women presented a higher incidence of anxiety disorders and men a higher incidence of substance use disorders and anti-social personality disorder. ADHD adults of the combined subtype of both genders presented a higher frequency of conduct disorder and ODD than inattentives. Data also suggested a cross-cultural equivalence of the ADHD phenotype. The genetic association study evaluated 270 patients and 218 controls. The 5-HTTLPR polymorphism was not associated with the ADHD diagnosis or comorbidities. However, S allele carriers presented higher scores of inattention and novelty seeking. These results suggest that a smaller expression of the serotonin transporter results in a higher adult ADHD severity (higher inattention) and influence the temperament profile (higher novelty seeking). The overall results stimulate further research on the clinical and genetic heterogeneity of adult ADHD.

## 2. Introdução

O conhecimento científico sobre o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos, apesar de ter evoluído enormemente e de ser maciçamente difundido pelos meios de comunicação, apresenta vários desafios e lacunas de conhecimento tanto para os clínicos como para os pesquisadores da área. Podemos listar quatro aspectos relevantes que apresentam consideráveis questionamentos: a) O diagnóstico de adultos apresenta vários pontos que são motivos de debate na atualidade como a idade de início dos sintomas e a confiabilidade do diagnóstico; b) dificuldades em padronizar e instrumentalizar os critérios de adultos para reprodução de estudos com uma menor variabilidade entre as diferentes amostras; c) A validade dos subtipos para ambos os sexos ainda é questionada e d) Aspectos genéticos do transtorno em adultos ainda não foram profundamente estudados. A presente tese busca explorar estes quatro aspectos mencionados.

O TDAH um dos transtornos mentais mais estudados em crianças e pela frequência se constitui em um problema de saúde pública (Lesesne et al., 1999). Caracteriza-se pela tríade de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Afeta 3% a 5% das crianças em idade escolar (Biederman e Faraone 2004; Rohde et al., 1999) e os problemas comumente enfrentados pelos pacientes são o baixo desempenho acadêmico e profissional e as relações interpessoais instáveis que trazem enormes prejuízos na vida destes indivíduos (Dulcan 1997; Swanson et al. 1998; McGough et al. 2005). O impacto do transtorno causado nos indivíduos afetados é amplificado pelas altas taxas de comorbidade com outras doenças psiquiátricas. Cerca de 77% dos pacientes apresentam outro transtorno psiquiátrico concomitante (Biederman et al., 1993; Murphy e Barkley, 1996). Quarenta a sessenta por cento das crianças com

o transtorno manterão o diagnóstico pelo resto de suas vidas (Mannuzza et al., 2003). Uma revisão profunda do histórico e da epidemiologia do TDAH encontra-se no Anexo 1.

No início da década de 70, as primeiras *coortes* de pacientes com TDAH demonstraram que o diagnóstico se mantinha em grande parcela das crianças afetadas na vida adulta (Mannuzza et al., 2003). Os resultados destes estudos contrariavam a idéia, corrente à época, da remissão do transtorno no início da adolescência (Barkley, 1998). Desde então, os esforços têm se concentrado em validar e caracterizar o diagnóstico em adultos.

Diferentemente do que ocorre com outros transtornos psiquiátricos, o TDAH é o único transtorno em que os critérios diagnósticos que foram definidos para o diagnóstico de crianças e adolescentes são transpostos para indivíduos adultos. Apesar de o diagnóstico ser guiado pelos mesmos critérios em todas as faixas etárias, é muito difícil perguntar a um paciente adulto se: “Freqüentemente tem a tendência de escalar a mobília” ou “freqüentemente tende a mudar de brincadeiras antes que estas tenham terminado”. Em decorrência destas dificuldades e inadequações, têm sido propostas modificações contextuais para adaptar tais critérios para a idade adulta (Barkley e Biederman, 1997).

Também, os instrumentos diagnósticos utilizados em ambientes de pesquisa foram idealizados para serem usados em crianças e adolescentes. Dessa maneira, é comum efetuarem-se adequações dos critérios para poderem ser utilizados em adultos. Os instrumentos mais adequados para a utilização por psiquiatras com experiência clínica são aqueles que permitem que o clínico utilize sua experiência e seu julgamento no processo diagnóstico. Os instrumentos que obedecem a tal preceito são as entrevistas semi-estruturadas. O K-SADS-E é uma entrevista semi-estruturada que segue integralmente os critérios do DSM-IV, apresenta uma versão

em português (Mercadante et al., 1995) e é amplamente utilizada em psiquiatria infantil, porém, para ser utilizada em adultos, exige adaptações. Nossa equipe efetuou estas adaptações seguindo critérios descritos como adequados para tornar mais específico o diagnóstico de adultos. As seções de diagnóstico de TDAH e Transtorno Opositor Desafiante (TOD) do K-SADS-E foram modificadas para serem utilizadas no Ambulatório de TDAH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODAH-Adultos). Tais adaptações e o cálculo da concordância entre observadores para o diagnóstico em adultos do TDAH e TOD utilizando o K-SADS-E estão descritas no estudo<sup>1</sup>.

Apesar de que o diagnóstico de TDAH seja válido para adultos, o diagnóstico dos diferentes subtipos (desatento, hiperativo e combinado) ainda está em processo de validação para sua aplicação em adultos. A maior crítica que se faz aos critérios diagnósticos do DSM-IV é ao fato de terem sido criados a partir da observação de crianças encaminhadas a centros de tratamento especializado. Nestes centros, há um predomínio de meninos com sintomas de externalização e poucas meninas com o diagnóstico (Gaub e Carlson, 1997). Como em centros especializados no tratamento de adultos existe um equilíbrio entre o número de homens e mulheres, questionou-se se as mulheres realmente apresentariam o transtorno (Biederman et al., 2004). Estudos realizados na última década demonstraram que homens e mulheres apresentam prejuízos semelhantes quando comparados com controles normais (Biederman et al., 1994). Porém, uma questão a ser resolvida quanto ao diagnóstico em adultos é a de aferir se o diagnóstico dos subtipos de TDAH é validado para homens e mulheres. O estudo número 2 é uma tentativa de validação dos subtipos em adultos.

A clara caracterização do fenótipo de uma determinada entidade clínica permite que se obtenham casos uniformes que facilitam a investigação das

possíveis etiologias. Ao longo dos últimos anos, inúmeros estudos têm demonstrado alterações neuroquímicas de origem provavelmente genética no TDAH, em especial no sistema das catecolaminas (Biderman, 2005; Faraone et al., 2005). O estudo das causas genéticas do TDAH, assim como em qualquer outro transtorno psiquiátrico, envolve estudos moleculares. Os estudos moleculares podem ser feitos através de estudos caso-controle, nos quais se compara as frequências alélicas de um determinado gene candidato de um grupo de casos às de um grupo controle (Cardon e Bell, 2001). Se a frequência de um dos alelos for significativamente maior entre os casos, verifica-se a associação do alelo deste gene com a doença.

Além de alterações nos sistemas catecolaminérgicos, tem sido proposto que o sistema serotoninérgico seria candidato a investigações no TDAH. O sistema serotoninérgico está envolvido na regulação da impulsividade e comportamento violento em animais e em humanos. Nosso grupo investigou a participação do gene da proteína transportadora de serotonina (5-HTT) com a intensidade dos sintomas do TDAH. Os resultados deste estudo podem ser vistos no artigo número 3.

### **3. Revisão da literatura**

#### **3.1 Introdução**

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno psiquiátrico comum na infância, que acomete cerca de 3 a 7% das crianças em diferentes áreas geográficas, etnias e culturas (Biederman e Faraone 2004; Rohde et al., 1999). Apesar de iniciadas na infância, cerca de 40 a 60% de seus portadores permanecem com o transtorno durante a vida adulta (Hechtman et al., 1984a; Mannuzza et al., 1991; Biederman et al., 1996; Barkley et al., 2002; Mannuzza et al., 2003; McGough e Barkley, 2004). Estudos recentes reforçam esta evidência, mostrando que a prevalência de TDAH em adultos na população geral encontra-se entre 2,5 a 4,5% (Kooij et al., 2005; Kessler et al., 2005).

Apesar do crescente interesse sobre o diagnóstico de TDAH em adultos, a maior parte do conhecimento científico em TDAH é baseada em pesquisas realizadas com crianças. Por isso, a transposição do conhecimento científico obtido com crianças para a população de adultos sem a devida contextualização vem sendo motivo de grande debate (McGough e Barkley, 2004; Barkley e Biederman, 1997; Wilens et al., 2004). Como muito do conhecimento sobre o TDAH é obtido desta forma, estudos que avaliam a heterogeneidade do transtorno em adultos são extremamente importantes. Outra necessidade fundamental é a de se obter informações de amostras provindas de países menos desenvolvidos.

#### **3.2 Características Clínicas**

O TDAH se caracteriza clinicamente pela tríade sintomatológica de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Diferentemente de outros transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia, por exemplo, onde há uma evidente quebra da normalidade, o TDAH pode ser melhor entendido como um problema dimensional

(Wender, 1995). As três características clínicas do transtorno fazem parte do comportamento de indivíduos normais. É possível alocar qualquer pessoa em algum ponto das seguintes dimensões: 1) atenção – desatenção, 2) quietude – hiperatividade e 3) moderação – impulsividade. Para se caracterizar tais sintomas como problema médico, os mesmos devem estar presentes com uma intensidade maior do que é visto em indivíduos normais da mesma faixa etária e estes devem trazer um sofrimento significativo, assim como acarretar a longo prazo piores desfechos clínicos (APA, 1994). Reforçando esta idéia, estudos recentes têm demonstrado que indivíduos com diagnóstico de TDAH apresentam desvantagens claras quando comparados com indivíduos sem o transtorno (Biederman et al., 1994; Biederman et al., 2004).

Os sintomas nucleares do TDAH são a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade. Estes sintomas iniciam na infância, prejudicando o funcionamento em pelo menos duas áreas da vida do indivíduo (APA, 1994). Entretanto, os sintomas se modificam ao longo da vida do indivíduo. No caso da hiperatividade e impulsividade, ocorre uma modificação ou diminuição dos sintomas (Hill e Schoener, 1996; Biederman et al., 2000). Por exemplo, a hiperatividade motora pode dar lugar a uma sensação subjetiva de inquietude. Por outro lado, alterações da função executiva (desatenção) podem se tornar ainda mais proeminentes na vida adulta em decorrência de aumento natural da complexidade e da intensidade das necessidades laborais ou acadêmicas às quais os adultos são progressivamente expostos (Biederman et al., 2000).

### **3.2.1 Desatenção**

Modernamente, a atenção é caracterizada como uma função mental complexa que está relacionada com níveis de alerta, vigilância, capacidade de selecionar

tarefas, capacidade de sustentar a atenção e capacidade de modificar a estratégia em decorrência dos objetivos da tarefa (Barkley, 1998). Acredita-se que o TDAH não seja apenas um problema atencional e sim uma alteração de um conjunto de funções cerebrais complexas englobadas no que se denomina de função executiva (Swanson, 2003; Fischer et al., 2005). A função executiva é um conjunto de habilidades mentais que permitem a antecipação e o estabelecimento de metas, o esboço de planos e programas, o início das atividades e das operações mentais, a auto-regulação e o monitoramento das tarefas, a seleção precisa dos comportamentos e as condutas, a flexibilidade cognitiva e sua organização no tempo e espaço, para se obter resultados eficientes na resolução de problemas (Pineda, 2000; Swanson, 2003). Em Crianças com TDAH, as alterações da função executiva prejudicam a capacidade de lidar com tarefas que exigem esforço atencional continuado, principalmente para lidar com tarefas repetitivas de reduzida gratificação imediata (temas escolares, estudar para prova, etc) (Biederman et al., 2004).

A desatenção é uma das principais causas de procura de atendimento em ambulatório especializado em adultos com TDAH. Os sintomas de desatenção podem se manifestar no adulto de forma sub-reptícia sendo percebidas como problemas de motivação (dificuldades de iniciar, completar ou trocar de estratégia), dificuldades em se organizar, dificuldades de ter a exata noção do tempo disponível para a realização de tarefas e falta de concentração (Barkley et al., 2001). Não é incomum que pacientes adultos com TDAH vivam uma vida caótica e problemática sem se dar conta da causa subjacente (Montano, 2004). Os pacientes adultos com TDAH, na maioria das vezes, não têm consciência de serem portadores de um transtorno mental nem são percebidos como doentes pelos seus familiares, sendo facilmente rotulados como ineficientes ou carentes de força de vontade (Weiss et al., 1985; Weiss et al., 1999). Os problemas de trabalho e acadêmicos do indivíduo

ficam cada vez mais evidentes com o passar do tempo, dificultando a realização de tarefas de alto desempenho características presentes na vida dos adultos bem sucedidos.

### **3.2.2 Hiperatividade**

Os sintomas de hiperatividade podem ser tanto motores quanto verbais. As pessoas que sofrem do transtorno são mais inquietas, tendem a permanecer menos tempo sentadas, mexem com as mãos e os pés de forma constante e apresentam movimentos corpóreos grosseiros e desajeitados. Muitos destes pacientes realizam movimentos sem uma finalidade objetiva aparente. Crianças com hiperatividade apresentam dificuldades de permanecer sentadas em sala de aula por muito tempo. Quando são obrigadas a sentar têm a tendência a se mexer na cadeira. Em suas casas, tendem a correr sem nenhuma objetividade e tendem a subir na mobília ou em lugares altos e perigosos. São descritos pela suas famílias como “maquininhas que não param” ou “ligados na tomada”. Pacientes com TDAH falam em demasia e realizam vocalizações e ruídos sem uma motivação aparente (Barkley, 1998).

Em pacientes adultos, há uma tendência de ocorrer uma diminuição dos sintomas de hiperatividade motora grosseira (Montano, 2004). Os adultos tendem a relatar sintomas subjetivos de inquietação mental que os parentes e conhecidos próximos muitas vezes identificam como manifestação de ansiedade (Wender, 1995).

### **3.2.3 Impulsividade**

A impulsividade se caracteriza pela dificuldade de inibir a resposta comportamental quando esta se faz necessária em resposta a uma demanda

situacional (Barkley, 1998). A dificuldade de controlar a resposta comportamental é um dos sintomas mais importantes no TDAH. As crianças e adultos têm dificuldade de retardar a gratificação, respondendo imediatamente e sem reflexão a determinados estímulos ambientais.

Se na infância a impulsividade pode não acarretar grandes prejuízos, na idade adulta pode tornar-se o sintoma que traz as piores conseqüências para a vida dos pacientes (Weiss et al., 1985; Weiss et al., 1999). Em adultos, a impulsividade adquire sua expressão máxima levando o indivíduo a tomar decisões precipitadas e impensadas (Wender, 1995). A impulsividade dos pacientes adultos com TDAH é a responsável pelo maior número de acidentes de carro, brigas conjugais, perda de empregos, gastos impensados, negócios mal feitos, atitudes intempestivas, uso de drogas ilícitas, práticas sexuais inseguras e aumento de doenças sexualmente transmissíveis (Barkley et al., 1996; Barkley et al., 2004).

### **3.3 Critérios diagnósticos**

Os critérios diagnósticos do TDAH têm se modificado muito nas últimas décadas acompanhando as evidências epidemiológicas (Barkley, 1998). Basicamente existem dois sistemas classificatórios vigentes na atualidade. O CID-10 da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1992) e o DSM-IV da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 1994). O primeiro é utilizado na Europa e utilizado oficialmente no Brasil. O segundo é utilizado nos EUA e como critério diagnóstico operacional da grande maioria das pesquisas científicas em TDAH. Os critérios apresentados na CID são considerados muito restritivos, já que não permitem a realização do diagnóstico de TDAH sem a presença de sintomas de hiperatividade (ver tabela 1) (Pineda, 2002). Isto faz com que uma parcela significativa de indivíduos com quadros de desatenção não sejam diagnosticados. A crítica que se

faz ao modelo americano é o inverso, o de se tratar de um sistema operacional muito sensível e pouco específico para o TDAH acarretando em um aumento da prevalência de indivíduos classificados como portadores de um transtorno psiquiátrico. Apesar de não existir um consenso a respeito de qual é o sistema operacional ideal, as evidências clínicas apontam para a existência de três subtipos de TDAH que só podem ser diagnosticados se forem utilizados os critérios do DSM-IV (APA, 1994; Graetz et al., 2001) (ver tabela 2).

O diagnóstico de TDAH em adultos ainda não atingiu a excelência de outros diagnósticos psiquiátricos como o da Depressão, por exemplo. Atualmente os esforços têm se concentrado em definir os sintomas presentes de acordo com a idade do indivíduo (Hill e Schoener, 1996; Barkley e Biederman, 1996; Biederman et al., 2000). Além da contextualização necessária dos sintomas para a faixa etária, a maior polêmica quanto ao diagnóstico de adultos reside no critério de início dos sintomas antes dos sete anos (Barkley e Biederman, 1996). Este aspecto é obrigatório para se fazer o diagnóstico de TDAH pelos critérios do DSM-IV (APA, 1994); porém, o estudo de campo do DSM-IV para o TDAH (Appelgate et al., 1997) demonstrou que o critério não é realista e que somente o subtipo hiperativo, que é o subtipo mais raro, apresenta o início dos sintomas antes dos sete anos. Os subtipos desatento e combinado apresentam a idade média do início dos sintomas e do prejuízo após os sete anos (Appelgate et al., 1997). Vários centros de utilizam a idade de início dos sintomas modificada de acordo com os achados de Appelgate e colaboradores (1997).

**Tabela 1. Critérios diagnósticos do CID-10 para o transtorno hipercinético****F 90 - TRANSTORNOS HIPERCINÉTICOS (WHO, 1992)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Tabela 2 Critérios diagnósticos do DSM-IV para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

---

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

---

#### A. Tanto (1) ou (2)

---

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

##### Desatenção:

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

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

##### Hiperatividade:

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

##### Impulsividade

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

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

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

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

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

#### Codificar com base no tipo:

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

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

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

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

---

### 3.4 Heterogeneidade

O TDAH é um transtorno neurobiológico no qual fatores genéticos e ambientais interagem resultando em uma apresentação clínica observável (fenótipo). Em decorrência de combinações possíveis entre os fatores genéticos (genótipo) e os fatores ambientais há variabilidade na apresentação clínica do TDAH (Heterogeneidade) (Castellanos e Acosta, 2002). A heterogeneidade aumenta a complexidade dos transtornos psiquiátricos tornando mais difíceis as abordagens clínicas e as comparações dos resultados entre os diferentes estudos. Por isso, e em decorrência do alto grau de comorbidade (Jensen et al., 1997; Millstein et al., 1997; Biederman et al., 2004; McGough et al., 2005), se faz necessário que os estudos neurobiológicos de TDAH sejam conduzidos em amostras com um fenótipo bem definido (Castellanos e Acosta, 2002).

Inúmeros esforços têm sido empreendidos para melhorar a compreensão e a identificação dos fatores determinantes da heterogeneidade do TDAH em adultos. Contudo, são extremamente importantes três tipos de estudos no TDAH: a) Estudos do perfil de comorbidades das amostras (Hechtman et al., 1984b; Shekim et al., 1990; Mannuzza et al., 1993; Biederman et al., 1995; Murphy et al., 2002); b) Estudos do efeito do gênero<sup>1</sup> sobre os desfechos clínicos (Biederman et al., 1994; Biederman et al., 2004; Dalsgaard et al., 2002) e c) Estudos das diferenças entre os subtipos de TDAH (Murphy et al., 2002; Millstein et al., 1997). Além disso, têm sido estudados os aspectos neuropsicológicos e cognitivos do transtorno (Seidman et al., 1998; Murphy et al., 2001; Schmitz et al., 2002) e os efeitos do envelhecimento sobre a apresentação clínica do TDAH (Hill e Schoener, 1996; Biederman et al., 2000).

---

<sup>1</sup> O termo gênero é utilizado como sinônimo de sexo durante todo o texto. Optamos por esta denominação já que é com a palavra “gender” que os investigadores da área se referem às questões ligadas ao sexo dos pacientes.

Para entender-se melhor a heterogeneidade clínica do TDAH é necessário que se determinem possíveis “subfenótipos”. Este processo permite conhecer mais amplamente o espectro das manifestações do TDAH tornando mais fidedigna a execução de estudos clínicos, bioquímicos, de neuroimagem e de biologia molecular. A descrição detalhada dos fenótipos é especialmente útil para os estudos de associação de genes candidatos (Cardon e Bell, 2001).

### **3.4.1 Gênero e TDAH**

O efeito do gênero sobre o TDAH tem sido bastante investigado nos últimos anos (Gaub e Carlson, 1997; Biederman et al., 1994; Biederman et al., 2002; Biederman et al., 2004). O interesse pelo efeito do gênero sobre transtorno é devido às diferentes proporções entre os sexos ao longo do ciclo vital. Enquanto a razão entre meninos e meninas em amostras clínicas varia de 6:1 a 9:1 (Gittelman et al., 1985, Weiss et al., 1985, Arnold, 1996, Faraone et al., 1998), a razão entre homens e mulheres em amostras clínicas e populacionais de adultos se aproxima de 1:1 (Wender et al., 1981, wender et al., 1985, Biederman et al., 1993, Biederman et al., 1994, Murphy e Barkley, 1996). Têm sido postuladas três possíveis hipóteses para a ocorrência deste fenômeno: (1) homens poderiam ser menos diagnosticados devido ao declínio dos sintomas de hiperatividade e impulsividade com o passar do tempo (Hill e Schoener, 1996; Biederman et al., 2000); (2) meninas com TDAH do tipo desatento que não necessitaram tratamento durante a infância por não terem apresentado comportamentos disruptivos como os apresentados por meninos (Gaub e Carlson, 1997), estariam procurando tratamento na idade adulta quando entram em contextos de maior complexidade, como o mercado de trabalho (Biederman et al., 2004); e, finalmente, (3) mulheres estariam sendo diagnosticadas em demasia devido à inclusão de casos falso-positivos (Biederman et al., 2004); As duas

primeiras razões parecem ser as que melhor explicam o fenômeno, porém, a possibilidade de inclusão de casos falsos positivos, ou seja, de pacientes que não teriam tido problemas de desatenção durante a infância, foi utilizada como argumento para as críticas ao diagnóstico de TDAH (Timini et al., 2004; Timini e Taylor, 2004). Vale destacar que um fato até pouco questionado era o da validade do diagnóstico de TDAH para as mulheres adultas.

Tentando esclarecer estas dúvidas, Biederman e colaboradores realizaram dois estudos (1994 e 2004) sobre a validade do TDAH para ambos os gêneros em adultos. No primeiro estudo (Biederman et al., 1996) foram comparados 128 pacientes com diagnóstico de TDAH com 207 controles. O achado mais robusto foi o de que pacientes com TDAH (homens e mulheres) tinham um maior comprometimento clínico do que controles do mesmo sexo. O estudo de 2004 (Biederman et al., 2004) foi conduzido para replicar os achados prévios em uma amostra maior e para testar especificamente se o gênero apresentava um efeito moderador na relação entre TDAH e uma série de desfechos clínicos. O estudo comparou 219 pacientes adultos com diagnóstico de TDAH a 215 controles com relação ao padrão de comorbidades, desempenho acadêmico, cognitivo e global. Os resultados anteriores foram confirmados demonstrando que pacientes de ambos os sexos apresentavam maiores déficits cognitivos, maiores índices de depressão maior (DM), de transtornos de ansiedade, de transtornos de uso de substâncias e de personalidade anti-social. Adicionalmente, não foi evidenciada uma interação entre o diagnóstico de TDAH e o gênero sobre os desfechos clínicos. Os autores concluíram que a ausência de um efeito moderador do gênero reforçava a validade do diagnóstico de TDAH em mulheres adultas, até então questionada.

Com relação às comorbidades, meninos têm maior probabilidade de apresentarem sintomas disruptivos ou de externalização, enquanto as meninas

tendem apresentar problemas com ansiedade e depressão (Biederman et al., 2002; Abikoff et al., 2002). Adultos de ambos os sexos apresentam uma incidência aumentada de transtornos psiquiátricos, diferindo apenas no padrão destas comorbidades. Enquanto mulheres apresentam incidência maior de bipolaridade, depressão e transtornos de ansiedade (Millstein et al., 1997; McGough et al., 2005), os homens apresentam uma maior incidência de transtorno de personalidade anti-social e transtornos decorrentes do uso de substâncias (Millstein et al., 1997; Biederman et al., 2004; McGough et al., 2005).

Dados recentes da literatura parecem demonstrar que as mulheres que sofrem do transtorno podem apresentar um prognóstico, a longo prazo, em certos aspectos pior do que os homens. Dalsgaard e colaboradores (2002) observaram que as mulheres com TDAH apresentavam uma chance maior de serem internadas em decorrência de outra doença psiquiátrica.

Fez-se necessária a descrição do efeito do gênero sobre os diferentes desfechos clínicos, em diferentes culturas, não somente para se determinar que o transtorno apresenta uma validade trans-gênero, como também, para se demonstrar que o TDAH apresenta uma validade transcultural.

### **3.4.2 Subtipos de TDAH**

Os subtipos de TDAH apresentam, além da óbvia diferença quanto à apresentação clínica, diferenças quanto ao prognóstico e um perfil diferente entre si com relação aos desfechos clínicos. Em crianças, o subtipo combinado está mais associado a sintomas de externalização (agressividade, violência, delinquência, etc.) enquanto o subtipo desatento está mais associado a sintomas de internalização (sintomas de ansiedade, humor e dificuldades cognitivas) (Levy et al., 2005). Existem diferenças marcantes no que diz respeito aos tipos de prejuízos

apresentados pelos diferentes subtipos. Com relação ao prejuízo social, os indivíduos do subtipo combinado apresentam os maiores danos, o subtipo desatento ocupa uma posição intermediária enquanto o subtipo hiperativo é o menos prejudicial à vida do indivíduo. Com relação ao prejuízo cognitivo, o subtipo desatento parece ser o mais prejudicial, seguido pelo subtipo combinado e hiperativo (Gadow et al., 2004). Outros estudos demonstraram que o subtipo desatento apresenta um padrão de passividade e ingenuidade maior do que os demais subtipos e seus portadores são percebidos pelos seus pares mais depreciativamente (Canu e Carlson, 2003). Por outro lado, o subtipo combinado apresenta maiores índices de agressividade e de diagnóstico de transtorno de conduta (Crystal et al., 2001). Em adultos, basicamente as características observadas em crianças se repetem. Em termos de comorbidades, indivíduos do subtipo combinado apresentam maiores freqüências de transtorno opositor desafiante (TOD), bipolaridade e transtornos decorrentes do uso de substâncias (Murphy et al., 2002; Millstein et al., 1997). Estes também sofrem maiores problemas na vida acadêmica (Millstein et al., 1997) e social (Murphy et al., 2002). O diagnóstico dos subtipos é fundamental para se determinar que tipo de abordagem deve ser dada ao paciente e se estabelecer o prognóstico. Cabe ressaltar que apenas utilizando-se os critérios do DSM-IV (APA, 1994) podemos chegar ao diagnóstico dos diferentes subtipos. Cabe salientar também que são raros os estudos que descrevam o perfil de amostras de TDAH fora dos países desenvolvidos, principalmente dos EUA.

### **3.4.3 Comorbidades e TDAH**

Pacientes com TDAH apresentam uma prevalência maior de comorbidades do que pessoas sem TDAH. Este padrão é semelhante tanto em adultos como em crianças (Biederman et al., 1994; Biederman et al., 2002; Biederman et al. 2004). De

modo geral, cerca de 70% dos indivíduos com TDAH apresentam pelo menos outra patologia psiquiátrica (Biederman et al., 1993; Murphy e Barkley, 1996). As comorbidades pioram o prognóstico do TDAH quando não são tratadas (Biederman et al., 2004). Taxas similares de comorbidades ao longo da vida indicam que muitos destes transtornos iniciam na infância trazendo graves conseqüências para os indivíduos afetados (Biederman et al., 2004). De modo geral, pacientes com TDAH apresentam aumento na prevalência de comorbidades ao longo da vida, havendo um acréscimo significativo na incidência de transtorno de conduta, TOD, transtorno de personalidade anti-social, transtornos decorrentes do uso de substâncias, depressão maior e bipolaridade do que em pessoas sem TDAH. Enquanto as mulheres tendem a apresentar mais transtornos do humor, transtornos de ansiedade generalizada e múltiplos transtornos de ansiedade, os homens apresentam mais freqüentemente o transtorno de personalidade anti-social e transtornos decorrentes do uso de substâncias (Millstein et al., 1997; Biederman et al., 2004; McGough et al., 2005). Na prática clínica, o gênero e a determinação do subtipo são fundamentais para conduzir a investigação ativa das comorbidades. Da mesma maneira que ocorre com o gênero, a descrição do padrão de comorbidades em amostras de outras culturas e etnias é fundamental para um melhor entendimento do TDAH.

### **3.5 Etiologia**

O TDAH é um transtorno multifatorial de etiologia não completamente esclarecida que apresenta um forte componente genético (Biderman, 2005; Faraone et al., 2005). A hipótese mais aceita até o momento é a de que existe um distúrbio nos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos que seriam os causadores principais dos sintomas (Zametkin e Rapoport, 1987). Estudos funcionais e de neuro-imagem evidenciaram alterações nas conexões entre áreas frontais e

estruturas das regiões subcorticais (Cummings, 1993). Estudos neurofuncionais demonstraram que os cérebros de pacientes com TDAH apresentam anormalidades estruturais, sendo as mais freqüentes a diminuição de volume das áreas frontais, de regiões subcorticais e do cerebelo (Castellanos et al., 2002). Estas estruturas são ricas em catecolaminas, as quais estão implicadas na fisiopatologia do transtorno. As medicações eficazes no tratamento do TDAH regulam provavelmente estes sistemas aumentando a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica através do bloqueio da recaptação de dopamina e noradrenalina (Elia et al., 1990). O aumento da dopamina parece ser necessário para que um fármaco seja eficaz no tratamento do TDAH (Zametkin e Rapoport, 1987).

Fatores ambientais também têm sido associados com um aumento na incidência do TDAH. Os mais estudados são a exposição do feto a fumo materno, o baixo peso ao nascer, e as adversidades e psicossociais (Biederman et al., 1995; Mick et al., 2002). As Complicações perinatais (prematuridade, problemas de parto, hipoxia, etc) também foram implicadas como fatores de risco do transtorno (Sprich-Buckminster et al., 1993).

### **3.5.1 Componente genético do TDAH**

Ao longo dos últimos anos, inúmeros estudos têm demonstrado que as alterações neuroquímicas no TDAH são predominantemente de origem genética, em especial alterações nos genes do sistema dopaminérgico (Servan-Schreiber et al., 1998; Wickelgren et al., 1997). O estudo da genética do TDAH envolve dois tipos diferentes de investigações: os chamados estudos genéticos clássicos e os estudos moleculares.

Os estudos clássicos compreendem as pesquisas com famílias, com gêmeos e com adotados. É por meio desse tipo de estudo que se confirma a existência de

um componente genético determinando ou influenciando no transtorno (Faraone et al., 2005).

Para se definir quais genes estão envolvidos, utilizam-se os estudos moleculares, nos quais possíveis marcadores genéticos ou os chamados genes candidatos (genes possivelmente relevantes para a neurobiologia da característica) são investigados. Uma maneira de se estudar a associação de determinados genes com patologias psiquiátricas complexas é através estudos caso-controle (Cardon e Bell, 2001). Nestes estudos tenta-se revelar associações existentes entre determinadas características e os diferentes genes (Tannock, 1998; State et al., 2000).

### **3.5.2 Estudos moleculares**

Os estudos moleculares podem ser executados de diferentes maneiras, entre as quais os estudos caso-controle. Nessas investigações, compara-se as freqüências alélicas de um determinado polimorfismo em gene candidato entre um grupo de casos e um grupo controle obtido da população geral. Se a freqüência de um dos alelos for significativamente maior entre os casos, verifica-se a associação do alelo com a doença.

A desregulação na neurotransmissão das catecolaminas, na qual está incluído o sistema dopaminérgico, foi sugerida como contribuindo na fisiopatologia do TDAH devido ao seu papel na atividade motora e desinibição (Faraone e Biederman, 2002). O sistema neurotransmissor dopaminérgico tem sido o mais estudado. Estudos neurofarmacológicos com medicações estimulantes (Zametkin e Rapoport, 1987; Amara e Kuhar, 1993), modelos animais bioquímicos e de comportamento (Giros et al., 1996; Gainetdinov et al., 1999; Jaber et al., 1999; Russell et al., 2000) e estudos de neuroimagem em adultos com TDAH (Dougherty

et al., 1999; Krause et al., 2000; Faraone & Biederman, 2002) apóiam a idéia de que disfunções dopaminérgicas sejam responsáveis pelas manifestações do TDAH.

Os resultados, porém, têm sido contraditórios e nenhum gene, nem mesmo os mais estudados como o DRD4 ou o DAT1, pode ser considerado como um gene fortemente envolvido no desenvolvimento deste transtorno. Isto se deve, principalmente, à grande heterogeneidade genética associada à grande complexidade da doença. Outro fator de confusão dos estudos moleculares é a variabilidade de apresentação das amostras (heterogeneidade clínica). Isto ocorre porque os padrões observados em grupos heterogêneos podem obscurecer cada um dos mecanismos que, independentemente, causam o TDAH.

Nos últimos anos, tem sido proposto que outros sistemas estejam envolvidos na etiologia do TDAH (Faraone et al., 2005). O sistema serotoninérgico é um destes candidatos, visto que a baixa atividade desse sistema tem papel fundamental na regulação da impulsividade e do comportamento violento em animais e em humanos. No gene da proteína transportadora de serotonina (5-HTT), o principal polimorfismo estudado é do uma inserção/deleção no promotor (5-HTTLPR), cuja deleção gera um alelo curto chamado de alelo S (small) que estaria associada a uma baixa recaptção de serotonina. Diversos estudos em crianças observaram a associação entre o alelo L (large) com o TDAH (Manor et al., 2001; Kent et al., 2002; Retz et al., 2002; Zoroglu et al., 2002; Beitchman et al., 2003; Curran et al., 2005), enquanto que trabalhos com adultos sugeriram uma associação entre o alelo S e o TDAH juntamente com outras características como violência e agressividade (Cadoret et al., 2003; Retz et al., 2004).

A identificação dos possíveis genes de suscetibilidade é fundamental, uma vez que a informação genética está diretamente relacionada ao tratamento e prevenção. Um maior conhecimento dos determinantes genéticos permitirá uma

melhor caracterização dos diferentes tipos da doença, determinando condições mais específicas, e, portanto, mais eficazes de tratamento. Além disso, a vulnerabilidade ao TDAH poderá ser detectada precocemente, desenvolvendo-se, assim, estratégias de prevenção (Cardon e Bell, 2001).

#### 4. Referências bibliográficas da introdução e da revisão da literatura

- ALEXANDER GE, DELONG MR, STRICK PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosc* 9:357–381, 1986.
- AMARA SG, KUCHAR MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu Rev Neurosci* 16:73-93 1993.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington, DC, 1994.
- APPLEGATE B, LAHEY BB, HART EL, BIEDERMAN J, HYND GW, BARKLEY RA, OLLENDICK T, FRICK PJ, GREENHILL L, MCBURNETT K, NEWCORN JH, KERDYK L, GARFINKEL B, WALDMAN I, SHAFFER D. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211-21, 1997.
- ARNOLD L. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol* 24:555–69, 1996.
- BARKLEY RA, BIEDERMAN J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1204-10, 1997.
- BARKLEY RA, FISCHER M, SMALLISH L, FLETCHER K. The persistence of attention deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111:279–89, 2002.
- BARKLEY RA, FISCHER M, SMALLISH L, FLETCHER K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 45(2):195-211, 2004.

- BARKLEY RA, MURPHY KR, BUSH T. Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 15(3):351-60, 2001.
- BARKLEY RA, MURPHY KR, KWASNIK D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 98(6):1089-95, 1996.
- BARKLEY RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. Second Edition, The Guilford press, New York, 1998.
- BEITCHMAN JH, DAVIDGE KM, KENNEDY JL, ATKINSON L, LEE V, SHAPIRO S AND DOUGLAS L. The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1008:248-51, 2003.
- BIEDERMAN J, FARAONE S, MILBERGER S, CURTIS S, CHEN L, MARRS A, OUELLETTE C, MOORE P, SPENCER T. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:343-51, 1996.
- BIEDERMAN J, FARAONE S, MILBERGER S, GUTE J, MICK E, CHEN L, MENNIN D, MARRS A, OUELLETTE C, MOORE P, SPENCER T, NORMAN D, WILENS T, KRAUS I, PERRIN J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 53:437-46, 1996.
- BIEDERMAN J, FARAONE SV, MONUTEAUX MC, BOBER M, CADOGEN E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 55:692–700, 2004.
- BIEDERMAN J, FARAONE SV, SPENCER T, WILENS T, MICK E, LAPEY KA. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 53:13–29, 1994.

- BIEDERMAN J, FARAONE SV, SPENCER T, WILENS T, NORMAN D, LAPEY KA, MICK E, LEHMAN BK, DOYLE A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:1792-1798, 1993.
- BIEDERMAN J, FARAONE SV. Attention deficit hyperactivity disorder: a worldwide concern. *J Nerv Ment Dis* 192:453-4, 2004.
- BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV, BRAATEN E, DOYLE A, SPENCER T, WILENS TE, FRAZIER E, JOHNSON MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36-42, 2002.
- BIEDERMAN J, MICK E, FARAONE SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816-8, 2000.
- BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE SV, KIELY K, GUILTE J, MICK E, ABLON S, WARBURTON R, REED E. Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 52:464-470, 1995.
- BIEDERMAN J, MONUTEAUX MC, DOYLE AE, SEIDMAN LJ, WILENS TE, FERRERO F, MORGAN CL, FARAONE SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 72(5):757-66, 2004.
- BIEDERMAN J, WILENS T, MICK E, MILBERGER S, SPENCER TJ, FARAONE SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 152:1652-58, 1995.

- BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 57(11):1215-20, 2005.
- BIEDERMAN J. Impact of comorbidity in adults with attention-Deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (3):3-7, 2004.
- CADORET RJ, LANGBEHN D, CASPERS K, TROUGHTON EP, YUCUIS R, SANDHU HK, PHILIBERT R. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity attention deficit and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 44:88-101, 2003.
- CANU WH, CARLSON CL. Differences in heterosocial behavior and outcomes of ADHD- symptomatic subtypes in a college sample. *J Atten Disord* 6(3):123-33, 2003.
- CARDON LR, BELL JI. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2(2):91-9 2001.
- CASTELLANOS FX, ACOSTA MT. Syndrome of attention deficit with hyperactivity as the expression of an organic functional disorder. *Rev Neurol* 35(1):1-11, 2002.
- CASTELLANOS FX, LEE PP, SHARP W, JEFFRIES NO, GREENSTEIN DK, CLASEN LS, BLUMENTHAL JD, JAMES RS, EBENS CL, WALTER JM, ZIJDENBOS A, EVANS AC, GIEDD JN, RAPOPORT JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288:1740 –48, 2002.
- CRYSTAL DS, OSTRANDER R, CHEN RS, AUGUST GJ. Multimethod assessment of psychopathology among DSM-IV subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: self-, parent, and teacher reports. *J Abnorm Child Psychol* 29(3):189-205, 2001.
- CUMMINGS JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50:873–880, 1993.

- CURRAN S, PURCELL S, CRAIG I, ASHERSON P AND SHAM P. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet* 134:42-7, 2005.
- DALSGAARD S, MORTENSEN PB, FRYDENBERG M, THOMSEN PH. Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 181:416-21, 2002.
- DOUGHERTY DD, BONAB AA, SPENCER TJ, RAUCH SL, MADRAS BK AND FISCHMAN AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354:2132-3, 1999.
- DULCAN M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:85-121, 1997.
- ELIA J, BORCHERDING BG, POTTER WZ, MEFFORD IN, RAPOPORT JL, KEYSOR CS. Stimulant drug treatment of hyperactivity: Biochemical correlates. *Clin Pharmacol Ther* 48:57– 66, 1990.
- FARAONE SV AND BIEDERMAN J. Pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: DAVIS, KL, CHARNEY, D, COYLE JT, NEMIROFF C (eds) *Neuropharmacology: the fifth generation of progress*. American College of Neuropharmacology, 577-596, 2002.
- FARAONE SV, BIEDERMAN J, WEBER W, RUSSELL RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:185-93, 1998.
- FARAONE SV, PERLIS RH, DOYLE AE, SMOLLER JW, GORALNICK J, HOLMGREN MA, SKLAR P. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313–23, 2005.

- FISCHER M, BARKLEY RA, SMALLISH L, FLETCHER K. Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Dev Neuropsychol* 27(1):107-33, 2005.
- GADOW KD, DRABICK DA, LONEY J, SPRAFKIN J, SALISBURY H, AZIZIAN A, SCHWARTZ J. Comparison of ADHD symptom subtypes as source-specific syndromes. *J Child Psychol Psychiatry* 45(6):1135-49, 2004.
- GAINETDINOV RR, WETSEL WC, JONES SR, LEVIN ED, JABER M AND CARON MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283:397-401, 1999.
- GAUB M, CARLSON CL. Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36:1036-45, 1997.
- GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM AND CARON MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379:606-12, 1996.
- GITTELMAN R, MANNUZZA S, SHENKER R, BONAGURA N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 42:937-47, 1985.
- GRAETZ BW, SAWYER MG, BAGHURST P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:159-68, 2005;.
- GRAETZ BW, SAWYER MG, HAZELL PL, ARNEY F, BAGHURST P. Validity of DSM-IVADHD subtypes in a nationally representative sample of Australian children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(12):1410-7, 2001.
- HECHTMAN L, WEISS G, PERLMAN T, AMSEL R. Hyperactives as young adults: Initial predictors of adult outcome. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:250-60, 1984a.
- HECHTMAN L, WEISS G, PERLMAN T. Hyperactives as young adults: past and current substance abuse and antisocial behavior. *Am J Orthopsychiatry* 54:415-25, 1984b.

- HILL JC, SCHOENER EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1143–6, 1996.
- JABER M, DUMARTIN B, SAGNE C, HAYCOCK JW, ROUBERT C, GIROS B, BLOCH B, CARON MG. Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci* 11:3499-511, 1999.
- JENSEN PS, MARTIN D, CANTWELL DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSMV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1065-79, 1997.
- KENT L, DOERRY U, HARDY E, PARMAR R, GINGELL K, HAWI Z, KIRLEY A, LOWE N, FITZGERALD M, GILL M, CRADDOCK N. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7:908-12, 2002.
- KESSLER RC, CHIU WT, DEMLER O, MERIKANGAS KR, WALTERS EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27, 2005.
- KOOIJ JJ, BUITELAAR JK, VAN DEN OORD EJ, FURER JW, RIJNDERS CAT, HODIAMONT PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35:817-27, 2005.
- KRAUSE KH, DRESEL SH, KRAUSE J, KUNG HF AND TATSCH K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters* 285:107–110, 2000.
- LAHEY BB, APPLGATE B, MCBURNETT K, BIEDERMAN J, GREENHILL L, HYND GW, BARKLEY RA, NEWCORN J, JENSEN P, RICHTERS J. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 151:1673–85, 1994.

LESESNE C, ABRAMOWITZ A, PEROU R, BRANN E. Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda.

<http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm;1999>.

LEVY F, HAY DA, BENNETT KS, MCSTEPHEN M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(4):368-76, 2005.

MANNUZZA S, GITTELMAN KLEIN R, BONAGURA N, MALLOY P, GIAMPINO TL, ADDALLI KA. Hyperactive boys almost grown up: V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 48:77– 83, 1991.

MANNUZZA S, KLEIN RG, BESSLER A, MALLOY P, LAPADULA M. Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 50:565-76, 1993.

MANNUZZA S, KLEIN RG, MOULTON JL. Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Attent Disor* 7:93-100, 2003.

MANOR I, EISENBERG J, TYANO S, SEVER Y, COHEN H, EBSTEIN RP, KOTLER M. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105:91-5, 2001.

MCGOUGH JJ, BARKLEY RA. Diagnostic Controversies in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 161:1948-56, 2004.

MCGOUGH JJ, SMALLEY SL, MCCRACKEN JT, YANG M, DEL'HOMME M, LYNN DE, LOO S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 162:1621-27, 2005.

MERCADANTE MT, ASBAHAR F, ROSÁRIO MC, AYRES AM, KARMAN L, FERRARI MC, ASSUMPÇÃO FB, MIGUEL EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para

diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo 1995.

MICK E, BIEDERMAN J, PRINCE J, FISCHER MJ, FARAONE SV. Impact of low birth weight on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 23:16–22, 2002.

MILLSTEIN RB, WILENS TE, BIEDERMAN J, SPENCER TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Attention Dis* 2:159-66, 1997.

MONTANO B. Diagnosis and treatment of ADHD in adults in primary care. *J Clin Psychiatry* 65 (3):18-21, 2004.

MURPHY K, BARKLEY RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adults: Comorbidities and Adaptive Impairments. *Comp Psychiatry* 37:393-401, 1996.

MURPHY KR, BARKLEY RA, BUSH T. Executive functions in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 15:211-20, 2001.

MURPHY KR, BARKLEY RA, BUSH T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 190:147-57, 2002.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:182-93, 2000.

PINEDA DA. Executive function and its disorders. *Rev Neurol* 30(8):764-8, 2000.

RETZ W, RETZ-JUNGINGER P, SUPPRIAN T, THOME J, ROSLER M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 22:415-25, 2004.

- RETZ W, THOME J, BLOCHER D, BAADER M, ROSLER M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 319:133-6, 2002.
- ROHDE LA, BIEDERMAN J, BUSNELLO EA, ZIMMERMANN H, SCHIMITZ M, MARTINS S, TRAMONTINA S. ADHD in school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid condition and impairments. *J Am Acad Child Psychiatry* 38:716-22, 1999.
- RUSSELL V, ALLIE S, WIGGINS T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 117:69-74, 2000.
- SCHMITZ M, CADORE L, PACZKO M, KIPPER L, CHAVES M, ROHDE LA, MOURA C, KNIJNIK M. Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry* 47(9):863-9, 2002.
- SEIDMAN LJ, BIEDERMAN J, WEBER W, HATCH M, FARAONE SV. Neuropsychological function in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44:260-68, 1998.
- SHEKIM WO, ASARNOW RF, HESS E, ZAUHA K, WHEELER N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry* 31:416-25, 1990.
- SPRICH-BUCKMINSTER S, BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE S, KRIFCHER LEHMAN B. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:1032-37, 1993.
- STATE MW, LOMBROSO PJ, PAULS DL, LECKMAN JF. The genetics of childhood psychiatric disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(8):946-62, 2000.

- SWANSON JM, SERGEANT JA, TAYLOR E, SONUGA-BARKE EJ, JENSEN PS, CANTWELL DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 351:429-33, 1998.
- SWANSON JM. Role of executive function in ADHD. *J Clin Psychiatry* 14:35-9, 2003.
- TANNOCK R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 39:65-99, 1998.
- TIMIMI S, MONCRIEFF J, JUREIDINI J, LEO J, COHEN D, WHITFIELD C, DOUBLE D, BINDMAN J, ANDREWS H, ASEN E, BRACKEN P, DUNCAN B, DUNLAP M, ALBERT G, GREEN M, GREENING T, HILL J, HUWS R, KARON B, KEAN B, MCCUBBIN M, MIATRA B, MOSHER L, PARRY S, DUBOSE RAVENEL S, RICCIO D, SHULMAN R, STOLZER J, THOMAS P, VIMPANI G, WADSWORTH A, WALKER D, WETZEL N, WHITE R; 33 COENDORSERS. A critique of the international consensus statement on ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev* 7(1):59-63, 2004.
- TIMIMI S, TAYLOR E. ADHD is best understood as a cultural construct. *Br J Psychiatry*. 184:8-9, 2004.
- WEISS G, HECHTMAN L, MILROY T, PERLMAN T. Psychiatric status of hyperactiveness as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:211-220, 1985.
- WEISS M, HECHTMAN LT, WEISS G. ADHD in Adulthood: A Guide to Current Theory, Diagnosis, and Treatment. Baltimore. Md: Johns Hopkins University Press; 1999.
- WENDER PH, REIMHERR FW, WOOD DR. Attention deficit disorder ('minimal brain dysfunction') in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:449-56, 1981.
- WENDER PH, WOOD DR, REIMHERR FW. Pharmacological treatment of attention deficit disorder, residual type (ADD,RT, "minimal brain dysfunction," "hyperactivity") in adults. *Psychopharmacol Bull* 21:222-31, 1985.

- WENDER PH. Attention Deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford University Press, New York, 1995.
- WILENS TE, FARAONE SV, BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 292:619-23, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland: WHO, 1992.
- ZAMETKIN AJ, RAPOPORT JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:676-86, 1987.
- ZAMETKIN AJ, RAPOPORT JL. Noradrenergic hypothesis of attention deficit disorder with hyperactivity: A critical review. In: MELTZER HY (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1987.
- ZOROGLU SS, ERDAL ME, ALASEHIRLI B, ERDAL N, SIVASLI E, TUTKUN H, SAVAS HA, HERKEN H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45:176-81, 2002.

## **5. Objetivos**

### **Artigo 1 – 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**

#### **Objetivo geral:**

- Determinar se o K-SADS-E apresenta confiabilidade diagnóstica entre observadores para o diagnóstico de TDAH e TOD em uma amostra de pacientes ambulatoriais adultos.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar os coeficientes Kappa para o diagnóstico de TDAH na infância e atual.
- Determinar os coeficientes Kappa para o diagnóstico de TOD na infância e atual.

## **Artigo 2 - Ausência de efeito do gênero sobre os desfechos clínicos nos subtipos de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos: uma contribuição para a validação dos subtipos**

### **Objetivo geral:**

- Determinar o efeito do gênero sobre o padrão dos diferentes desfechos clínicos (dados demográficos, história médica, problemas escolares, problemas sociais, gravidade da doença e comorbidades) nos subtipos de TDAH.

### **Objetivos específicos:**

- Verificar se existe um efeito moderador do gênero sobre os desfechos clínicos (dados demográficos, história médica, problemas escolares, problemas sociais, gravidade da doença e comorbidades) nos diferentes subtipos de TDAH na amostra estudada;
- Caracterizar os efeitos principais do gênero e do subtipo nos diferentes desfechos clínicos;
- Comparar os efeitos principais do gênero e do subtipo nos diferentes desfechos clínicos com os resultados obtidos em outros países;
- Contribuir para a validação do diagnóstico dos subtipos de TDAH pelo DSM-IV para homens e mulheres em adultos.

### **Estudo 3 - O gene do transportador da serotonina está associado com a gravidade da desatenção e procura de novidades em adultos com TDAH**

#### **Objetivo geral:**

- Verificar se existe uma associação entre o polimorfismo da região controladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) e o TDAH em adultos.

#### **Objetivos específicos:**

- Avaliar se existe uma associação entre o polimorfismo da região controladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) e os subtipos desatento, hiperativo e combinado de TDAH.
- Verificar possíveis associações entre o polimorfismo da região controladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) e as medidas de gravidade do transtorno medidas pelo SNAP-IV nas dimensões de desatenção, hiperatividade, impulsividade e oposição e desafio.
- Determinar se existe uma influência do polimorfismo da região controladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) sobre as dimensões de temperamento medidas pela TCI (procura de novidade, evitação de dano, dependência de recompensa e persistência).
- Explorar possíveis associações entre o polimorfismo da região controladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) e as comorbidades mais freqüentes na amostra estudada

**6 - ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS  
(ESTUDO 1)**

**Artigo já publicado: Arquivos de Neuropsiquiatria 2005;63(2A):307-310.**

**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**

*Eugenio Horácio Grevet<sup>3,4</sup>, Claiton Henrique Dotto Bau<sup>2,4</sup>, Carlos Alberto Iglesias Salgado<sup>3,4</sup>, Aline Fischer<sup>3,4</sup>, Marcelo Moraes Victor<sup>4</sup>, Christiane Garcia<sup>4</sup>, Nyvia Oliveira de Sousa<sup>4</sup>, Luciana Nerung<sup>4</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>1,4</sup>.*

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Faculdade de Medicina<sup>1</sup> e Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil<sup>2</sup>. Alunos do Programa de Pós Graduação em Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil<sup>3</sup>. Ambulatório de Déficit de Atenção/Hiperatividade do Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil<sup>4</sup>.

Dr. Eugenio Horácio Grevet – Av. Taquara 586/606 – 90460-210 Porto Alegre RS – Brasil. E-mail: grevet@terra.com.br

**RESUMO** – O diagnóstico do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e do Transtorno de Oposição Desafiante (TOD) em adultos carece de instrumentos adequados. Esta investigação visa avaliar a confiabilidade entre observadores das seções do K-SADS-E adaptadas para os diagnósticos destes transtornos em adultos. As adaptações realizadas se limitaram ao direcionamento das perguntas ao próprio paciente, investigação do início dos sintomas em um período mais tardio e abordagem de sintomas próprios de adultos. Seis avaliadores treinados pontuaram 16 entrevistas gravadas. Os coeficientes Kappa foram de 1,00 para o diagnóstico de TDAH no passado, 0,91 para o subtipo no passado, 1,00 para diagnóstico de TDAH atual e 0,95 para o subtipo atual. Os coeficientes Kappa para o TOD foram de 1,00 para o diagnóstico no passado e 0,89 para o diagnóstico atual. Todos os coeficientes tiveram um  $p < 0,001$ . Os resultados demonstram excelente concordância para os diagnósticos de TDAH e TOD em adultos utilizando a forma adaptada da versão em português do K-SADS-E.

**PALAVRAS-CHAVE:** K-SADS-E, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno de Oposição Desafiante, adultos, concordância entre avaliadores.

**ABSTRACT** – The diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Oppositional Defiant Disorder (ODD) in adults lacks adequate assessment instruments. The aim of this investigation is to evaluate the interrater reliability of the sections of K-SADS-E adapted for the diagnoses of these disorders among adults. The adaptations were limited to asking questions directly to the patient, investigation of a later onset of symptoms, and asking for adult specific symptoms. Six trained raters scored 16 recorded interviews. Kappa coefficients were 1.00 for ADHD diagnosis in the past, 0.91 for subtype in the past, 1.00 for ADHD diagnosis in the present, 0.95 for subtype in the present, 1.00 and 0.89 for ODD diagnosis in the past and present, respectively (all with  $p < 0.001$ ). These results reveal excellent agreement for the ADHD and ODD diagnoses in adults using the adapted form of the Portuguese version of K-SADS-E.

**KEY WORDS:** K-SADS-E, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, adults, interrater reliability.

## INTRODUÇÃO

Entrevistas estruturadas e semi-estruturadas têm sido amplamente utilizadas para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos<sup>1</sup>. Infelizmente, no Brasil poucos instrumentos foram traduzidos, validados ou testados quanto à sua concordância entre avaliadores. Nesse contexto, são especialmente preocupantes os casos específicos dos Transtornos de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Transtorno de Oposição Desafiante (TOD) em adultos. A maior parte dos instrumentos para o diagnóstico de transtornos mentais nesta faixa etária não contempla o TDAH e o TOD, ou seus critérios não se adaptam totalmente aos do DSM-IV<sup>2</sup> e CID-10<sup>3</sup>. Este fato levou muitos serviços de TDAH em adultos a adaptar seus instrumentos a partir daqueles utilizados em crianças<sup>4</sup>.

As entrevistas estruturadas mais utilizadas, compatíveis com o DSM-IV, e contando com versão em português, são o SCID-I<sup>5</sup> e o MINI PLUS<sup>6</sup>. O primeiro não contempla o diagnóstico de TDAH e TOD, enquanto o segundo apresenta critérios não plenamente compatíveis com o DSM-IV para TDAH, além de não avaliar o TOD. Uma outra limitação apresentada pelas entrevistas estruturadas é a presença de um roteiro pré-determinado de perguntas ao qual o entrevistador fica restrito. Estas entrevistas constituem muitas vezes limitações para clínicos bem treinados, já que não permitem o uso do seu julgamento e experiência para fazer o diagnóstico. São necessárias, então, entrevistas semi-estruturadas para TDAH e TOD para adultos que permitam ao clínico utilizar sua experiência na determinação do diagnóstico. Tal instrumento deve aliar a aplicabilidade em contextos clínicos com uma confiabilidade testada. No Brasil, tem sido utilizadas as entrevistas semi-estruturadas K-SADS-E<sup>7</sup> e P-CHIPS<sup>8,9</sup> para o diagnóstico de TDAH e TOD em centros especializados em crianças e adolescentes. Nesse sentido, o K-SADS-E foi descrito por investigadores da área como amplamente compatível com os critérios diagnósticos do DSM-IV em

crianças e adolescentes.

O objetivo do presente trabalho é avaliar a adaptação das seções de TDAH e TOD do K-SADS-E para a utilização em pacientes adultos e testar a sua confiabilidade entre observadores.

## **MÉTODO**

### **Adequações no instrumento**

Algumas adequações foram realizadas no intuito de facilitar o uso em adultos deste instrumento previamente criado para crianças e adolescentes. Para o diagnóstico de TDAH e ODD na infância, de acordo com os critérios DSM-IV, é necessária a presença de sintomas do transtorno antes dos sete anos de idade. No entanto, para o diagnóstico em adultos, optamos por investigar o início das manifestações dos 7 aos 12 anos de idade. Dois motivos justificam esta decisão: (1) é aos sete anos que geralmente se evidenciam os primeiros problemas, quando a criança entra na escola primária; e (2) esta faixa etária foi considerada adequada para a evocação da sintomatologia em ambientes com alta prevalência de TDAH<sup>10</sup>, reduzindo o risco de viés de evocação provocado pela exigência de lembrança de comportamentos que antecedam à entrada na escola primária.

No primeiro bloco da seção diagnóstica para TDAH, modificamos a apresentação da pergunta, fazendo-a de forma direta para o paciente (você...) ao invés de fazê-la para um cuidador ou professor (ele...). Além disso, colocamos os exemplos do K-SADS-E no pretérito (p.ex. "... tinha dificuldades para manter a atenção? "), mantendo-se os mesmos exemplos do instrumento para crianças e adolescentes, sem modificar os pressupostos básicos para preenchimento dos critérios do DSM-IV. Alguns exemplos utilizados foram modificados para contemplar a sintomatologia de adultos. Por exemplo, as perguntas sobre

hiperatividade/inquietação: “Você freqüentemente sobe nos móveis ou corre à toa em situações inadequadas? Sente necessidade de ficar constantemente em movimento, fica mexendo em coisas sem muita objetividade? Você é muito inquieto?” foram modificadas para: “Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, fica mexendo em coisas sem muita objetividade? Você vivencia situações de inquietação”? A seção para TOD foi mantida sem modificações da versão utilizada na infância e adolescência, exceto pela referência à presença de sintomas no período dos 7 aos 12 anos e no último mês (os instrumentos podem ser acessados no site [www.ufrgs.br/psiq/prodah.html](http://www.ufrgs.br/psiq/prodah.html)) ao invés de questionar início antes dos sete anos.

### **Avaliação da concordância entre observadores**

As seções de TDAH e TOD do K-SADS-E foram aplicadas em dezesseis pacientes maiores de 18 anos que procuraram consecutivamente o ambulatório de TDAH de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para avaliação diagnóstica. Estes pacientes foram consultados previamente e preencheram consentimento após informação, aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, sendo em seguida filmados nas entrevistas para a avaliação da concordância. A filmagem foi conduzida por investigador capacitado (E.H.G.). Seis pesquisadores, todos com titulação em psiquiatria de adultos, com idade média de 36,29 (DP±6,47) anos de idade e com experiência clínica de 12 (DP± 5,16) anos, pontuaram, independentemente, o instrumento com base nas entrevistas filmadas. Estes pesquisadores estavam familiarizados com o instrumento; receberam treinamento teórico sobre como conduzir a entrevista; assistiram a mais de dez entrevistas previamente e avaliaram pessoalmente mais de dez pacientes sob supervisão de entrevistador treinado. Após a pontuação pela equipe foi efetuada a

análise de concordância. O diagnóstico de cada paciente foi reafirmado em comitê clínico realizado pela equipe do ambulatório conduzida pelo coordenador (P.B.A.). Esta metodologia é similar à empregada por Polanczyk e cols<sup>11</sup>. no estudo de confiabilidade diagnóstica para o TDAH em crianças usando o K-SADS-E.

### **Análise da concordância**

A análise da concordância entre avaliadores foi realizada conforme metodologia apresentada por Siegel e Castellan<sup>12</sup> para coeficientes Kappa para múltiplos observadores. Valores de  $P \leq 0,05$  foram aceitos como significativos. Foram usados os critérios de Landis e Kock<sup>13</sup> para interpretar os valores dos coeficientes obtidos. De acordo com estes critérios, a concordância é considerada excelente quando os valores são superiores a 0,75, boa quando entre 0,59 e 0,74, regular entre 0,40 e 0,58 e pobre quando se situam abaixo de 0,40.

## **RESULTADOS**

A amostra foi constituída por 9 homens (56,25%) e 7 mulheres (43,75%), com idade média de 33,18 (DP $\pm$  10,89) anos. A escolaridade média foi de 12,56 (DP $\pm$  2,55) anos. Todos os pacientes pertenciam à classe B segundo classificação feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>14</sup>. Dentre os 16 pacientes, 12 apresentaram diagnóstico positivo para TDAH no passado, 10 para TDAH atual, 5 para TOD no passado e 5 para TOD atual. Com relação aos subtipos de TDAH no passado, 4 pacientes foram considerados como combinados, 7 desatentos e 1 hiperativo. Já no atual, 9 eram do subtipo desatento e 1 era combinado.

Os valores de Kappa e os respectivos níveis de significância estão apresentados na Tabela 1. A concordância foi de 1,00 ( $z=8,19$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico de TDAH na infância, 0,91 ( $z=20,19$ ;  $p<0,001$ ) para o subtipo de TDAH

na infância, 1,00 ( $z=13,66$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico de TDAH atual e 0,95 ( $z=14,78$ ;  $p<0,001$ ) para o subtipo atual. Os valores obtidos para o TOD foram de 1,00 ( $z=10,64$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico de TOD no passado e de 0,89 ( $z=9,10$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico de TOD atual.

## **DISCUSSÃO**

A investigação e o diagnóstico clínico de TDAH em adultos ainda se encontram em seus estágios iniciais. Até recentemente, este diagnóstico era reservado apenas para crianças e adolescentes. Foi a partir dos trabalhos pioneiros de Wender<sup>15</sup> nos anos 80, que o problema em adultos passou a receber maior atenção. Porém, até os dias de hoje, ainda existem dificuldades psicométricas para se chegar a um diagnóstico confiável na idade adulta. Mais de vinte anos após os primeiros relatos de Wender<sup>15</sup>, os critérios diagnósticos continuam sem levar em conta as modificações relacionadas com o avanço da idade<sup>16</sup>.

O uso de instrumentos diagnósticos específicos para o TDAH e TOD em adultos pode trazer como benefício a melhor identificação destes problemas, aumentando a cobertura de tratamento e melhorando o desfecho ocupacional, social e pessoal de seus portadores, usualmente vistos como preguiçosos, pouco esforçados e fracassados. Outro benefício, não menos importante, é a redução da atribuição incorreta de diagnósticos, incluindo o de transtorno bipolar, com todas as suas conseqüências.

No presente trabalho, as adaptações realizadas se restringiram à pessoa verbal (“você”, ao invés de “ele”, já que a entrevista é dirigida ao próprio paciente); início de sintomas mais tardio e a modificação de exemplos para esclarecer o sintoma na vida adulta. Com isto não foi necessário alterar os construtos deste instrumento, mas apenas contextualizar a sintomatologia para a faixa etária. A

modificação mais importante foi quanto à idade de início dos sintomas, para evitar o viés de evocação<sup>10, 17</sup>. Sabe-se que informações referentes a períodos anteriores aos sete anos mostram-se pouco confiáveis<sup>10</sup>. Esta adaptação vem ao encontro de posicionamentos de outros centros de estudo de TDAH em adultos<sup>18, 19</sup>. A mesma modificação foi proposta para a seção de TOD. Vale destacar que o método de entrevista utilizado não difere do preconizado pelos autores do K-SADS-E para pacientes adolescentes<sup>20</sup>. Foi possível aplicar as seções de TDAH e TOD do K-SADS-E, com adaptações mínimas para diagnóstico em adultos, sem prejuízo da confiabilidade diagnóstica.

Os resultados dos coeficientes Kappa obtidos são similares àqueles encontrados em estudo semelhante conduzido em crianças e adolescentes utilizando-se o K-SADS-E<sup>7</sup>. Estes resultados podem ter sido influenciados pelo nível de experiência dos entrevistadores no diagnóstico de TDAH e TOD. No entanto, acreditamos que o instrumento é acessível para a maioria dos clínicos e pode ser utilizado por profissionais com pouca experiência clínica.

As adaptações e modificações realizadas nas seções para TDAH e TOD da versão em português do K-SADS-E fazem dele um instrumento adequado e confiável para o diagnóstico destes transtornos em pacientes adultos.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Task force for the handbook of psychiatric measures. Handbook of psychiatric measures. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000:18-32.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 4 Ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavior disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.
4. Murphy KR, Gordon M. Assessment of adults with ADHD. In Barkley RA. Attention-deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 2 Ed. New York: Guilford Press, 1998:345-372.
5. Del-Ben CM, Rodrigues CR, Zuardi AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. Braz J Med Biol Res 1996; 29:1675-1682.
6. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998; 59:22-33.
7. Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, et al. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. 1 Ed. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.
8. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, et al.. ADHD rating scales-IV. New York: Guilford Press, 1998.
9. Souza I, Serra MA, Mattos P, et al. Comorbidade em crianças e adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção, resultados preliminares. Arq Neuropsiquiatr

- 2001; 59(2-B): 401-406.
10. Manuzza S, Klein RG, Klein DF, Bessler A, ShROUT P. Accuracy of recall of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1882-1888.
  11. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, et al. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras Psiquiatria* 2003; 25:87-90.
  12. Siegel S, Castellan NJ Jr. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences International Edition*. New York: McGraw-Hill, 1988:284-291.
  13. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174.
  14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo Demográfico 2000*. Rio de Janeiro: IBGE, 2002.
  15. Wender PH. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. New York: Oxford University Press, 1995:3-12.
  16. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit disorder: Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157:816-818.
  17. Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1204-1210.
  18. Barkley RA, Murphy KR. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A clinical Workbook*. 2nd Ed. New York: Guilford Press, 1998:77-125.
  19. Murphy K, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *J Attention Dis* 1996; 1:147-161.

20. Ambrosini PJ. Historical development and present status of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-age Children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:49-58.

## TABELA

*Tabela 1 – Valor de Kappa para os diagnósticos atribuídos independentemente por 6 observadores treinados com o K-SADS-E.*

| Diagnóstico     | n* | Z     | p      | Kappa |
|-----------------|----|-------|--------|-------|
| TDAH passado    | 12 | 8,19  | <0,001 | 1,00  |
| Subtipo passado | 12 | 13,66 | <0,001 | 0,91  |
| TDAH atual      | 10 | 13,66 | <0,001 | 1,00  |
| Subtipo atual   | 10 | 14,78 | <0,001 | 0,95  |
| TOD passado     | 5  | 10,64 | <0,001 | 1,00  |
| TOD atual       | 5  | 9,10  | <0,001 | 0,89  |

\* n se refere ao número de indivíduos com diagnóstico positivo para o transtorno considerado dentre os 16 pacientes entrevistados.

**7 - ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS**  
**(ESTUDO 2)**

**Artigo no prelo no European Archives of Psychiatric and Clinical Neuroscience**

**Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes**

Eugenio H. Grevet <sup>1</sup>, Claiton H. D. Bau <sup>3</sup>, Carlos A. I. Salgado <sup>1</sup>, Aline G. Fischer <sup>1</sup>,  
Katiane Kalil <sup>1</sup>, Marcelo M. Victor <sup>1</sup>, Christiane R. Garcia <sup>1</sup>, Nyvia O. Sousa <sup>1</sup>, Luis A.  
Rohde <sup>1,2</sup>, and Paulo Belmonte-de-Abreu <sup>1,2</sup>

(1) Adult ADHD Outpatient Clinic, Clinical Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

(2) Department of Psychiatry, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

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

Corresponding author:

Dr. Eugenio Horacio Grevet

Av. Taquara 586/606

Porto Alegre, RS, Brazil

90460-210

Phone / Fax: (5551) 3321-2349

[grevet@terra.com.br](mailto:grevet@terra.com.br)

**Abstract**

The aim of the present study is to verify if gender modifies the clinical, adaptative and psychological outcomes of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. We evaluated 219 clinically referred adult patients. The interviews followed the DSM-IV criteria, using the K-SADS-E for ADHD and oppositional defiant disorder and SCID-IV for comorbidities. Regression models were used to analyze gender and subtype main effects and interactions in psychiatric outcomes. In the initial sample, 117 patients (53.5%) were of the combined subtype, 88 (40%) were inattentives and 14 (6.5%) hyperactives. There were no significant interactions between gender and subtype in any variable assessed. Men and women did not differ in the relative frequency of each subtype. Patients of the combined subtype in both genders presented a higher severity and increased rates of conduct and ODD disorders than inattentives. The main effects of gender and subtype in this sample are similar to those previously reported in other countries, suggesting the cross-cultural equivalence of the phenotype. The absence of significant interactions between gender and subtype suggests that, at least in clinical-based samples, DSM-IV adult ADHD subtypes present cross-gender validity.

**Key Words:** ADHD, adults, DSM-IV, sex, subtype

## Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is highly prevalent in children and adolescents worldwide (Biederman and Faraone 2004; Rohde et al. 1999). The disorder is associated with both a broad range of negative outcomes for affected subjects (Dulcan 1997; Swanson et al. 1998; McGough et al. 2005) and a serious financial burden to families and society (National Institutes of Health 2000), characterizing a major public health problem (Lesesne et al. 1999). Several investigations have documented a high rate of persistence into adulthood (Hechtman et al. 1984; Mannuzza et al. 1991; Biederman et al. 1996; Barkley et al. 2002; Mannuzza et al. 2003; McGough and Barkley 2004). Recent population surveys in adults found estimated DSM-IV prevalences of ADHD around 1% - 2.5% in the Netherlands (Kooij et al. 2005) and 4.1% in the USA (Kessler et al. 2005).

Despite of the growing interest over the diagnosis of ADHD in adults, most of the knowledge in ADHD still relies on research with children. The extrapolation of information generated from children to adults has been a subject of great debate (McGough and Barkley 2004; Barkley and Biederman 1997; Wilens et al. 2004).

The DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) divides ADHD in 3 subtypes for children and adults (inattentive, hyperactive and combined). Unlike childhood ADHD, there is a shortage of investigations on adult ADHD subtypes (Murphy et al. 2002). Millstein et al. (1997) classified 56% of patients as combined, 37% as inattentive, and only 2% as the hyperactive-impulsive subtype. They detected that individuals of the combined subtype had a higher prevalence of comorbid oppositional defiant disorder (ODD), substance abuse and dependence disorders, and more educational problems. Murphy et al. (2002) evidenced similar rates with 60% of combined, 38% of inattentive and 2% of hyperactive subtype subjects. The combined/hyperactive cluster was more likely to have ODD, to

experience police arrests, interpersonal hostility, and to have attempted suicide compared to the inattentive subtype.

Adult ADHD patients are more impaired than controls, regardless of gender (Biederman et al. 1994). Biederman et al. (2004) also verified that the increase in the frequency of psychiatric disorders in ADHD patients compared with the control group was equivalent in men and women. Therefore, the lack of interaction between diagnosis and gender on clinical outcomes supported the cross-gender validity of adult ADHD diagnosis. However, although there is evidence that the ADHD diagnosis is valid in both genders, it is not clear if subtypes in adults present cross-gender validity.

Only two investigations assessed the cross-gender validity of ADHD subtypes, both with children. The first study reported significant interactions between gender and ADHD subtype for social problems, schoolwork difficulties, and self-esteem (Graetz et al. 2005). The results suggested the existence of gender-specific risks for symptom expression that may possibly have been overlooked in previous studies failing to separate by subtype or including only those with the combined subtype. On the other hand, a second investigation did not evidence interaction effects (Biederman et al. 2005). These studies were based on the same rationale suggested by Biederman et al. (2004). According to the authors, one way to validate a clinical entity is to determine if the clinical phenotype is different for male cases versus female cases. If the association between the subtypes and clinically relevant outcomes is not moderated by gender, it would be reasonable to interpret the findings to be supportive of the validity of ADHD subtypes for both genders (cross-gender validity).

The two objectives of the present study were: 1) assess the main effects of gender and current ADHD subtypes on clinical, adaptive and psychological

outcomes in a Latin American culture; and 2) test for interactions between gender and subtypes, contributing to the cross-gender validation of ADHD subtypes.

## **Methods**

### *Sample*

The recruitment process started with local newspaper articles on ADHD including the telephone number of the adult ADHD outpatient clinic of the Clinical Hospital of Porto Alegre (a major teaching hospital). Two hundred and nineteen self-referred adult ADHD patients of European descent, recruited from September 2002 to July 2004, comprised the initial sample. Patients were investigated and treated after a screening interview that confirmed ADHD diagnosis. All measurements were performed after recruitment, prior to the initiation of treatment for ADHD. Subjects of the hyperactive subtype (N= 14) were excluded from the analyses due to the small size of this group. Therefore, the final sample size was 205. Other exclusion criteria were evidence of clinically significant neurological diseases, current or past history of psychosis and IQ  $\leq 70$  (Kaplan et al. 1991). The project was approved by the Ethics Committee of the Hospital, and all patients signed an informed consent.

### *Diagnostic process*

The interviewers in this research were all psychiatrists extensively trained in the application of all instruments in the research protocol. The diagnostic procedures for ADHD and ODD followed the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association 1994) using the respective sections of the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante et al. 1995). The K-SADS-E is a semi-structured interview for children and adolescents aged 6 to 18 years which assesses current episodes and the severest episode in the past (lifetime) of DSM-IV psychiatric disorders in children

(Ambrosini 2000). The only adaptation to adulthood symptoms (Grevet et al. 2005) was the adjustment of the criterion for onset of symptoms to age 12 or earlier instead of 7 or earlier as reported by others (Murphy and Barkley 1996; Murphy et al. 2002). In the clinical practice, adolescents and adults frequently fail to provide precise recall on age of onset (Rohde et al. 2000). This adjustment is justified because no evidence exists to show that this criterion of onset by age 7 distinguishes valid from invalid cases (Barkley and Biederman 1997, Rohde et al. 2000). Moreover, the DSM-IV field trial also found that use of this criterion significantly diminished the reliability of the diagnosis (Applegate et al., 1997). The Kappa coefficients of interrater agreement for the K-SADS-E were 1.00 ( $z=8.19$ ;  $p<0.001$ ) for the childhood ADHD diagnosis, 0.91 ( $z=20.19$ ;  $p<0.001$ ) for childhood subtype, 1.00 ( $z=13.66$ ;  $p<0.001$ ) for current ADHD diagnosis and 0.95 ( $z=14.78$ ;  $p<0.001$ ) for current subtype diagnosis. Kappa coefficients regarding ODD were 1.00 ( $z=10.64$ ;  $p<0.001$ ) for the childhood diagnosis and 0.89 ( $z=9.10$ ;  $p<0.001$ ) for the current ODD diagnosis (Grevet et al. 2005).

All comorbid psychiatric disorders presented in Tables III and IV, except ADHD, ODD and anti-social personality disorder were derived from the structured interview SCID-IV-R (First et al. 1998). The diagnosis of conduct and anti-social personality disorder was obtained using the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). This instrument is a short structured diagnostic interview for DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. (Sheehan et al. 1998).

The severity of current ADHD and ODD symptoms was assessed by the self-administered SNAP-IV Rating Scale (Swanson 1992). The instrument includes items from the DSM-IV criteria for ADHD and ODD. It is based on a 0 to 3 rating scale: Not at All = 0, Just A Little = 1, Quite A Bit = 2, and Very Much = 3. Scores on the SNAP-

IV are calculated by summing the scores on the items in the subset and dividing by the number of items in the subset.

Barkley's current and childhood symptoms scales (self-report forms) address current and past ADHD symptoms listed in the DSM-IV diagnostic criteria (Barkley and Murphy 1998). The subset of the scale used in our study asks patients to report how often their symptoms interfere in 10 areas of life activities.

The research protocol also included the assessment of demographic and education data, medical history and social problems. Socio-economic status was scored in five major categories according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics census protocol (IBGE 2002).

### *Statistical analysis*

The gender differences according to current ADHD subtype were assessed by the Pearson chi-square test. Continuous and categorical outcomes were analyzed by linear and logistic regressions, respectively.

The regression analyses were performed in two steps for each dependent variable (clinical data, psychological and adaptative functioning). The first step assessed the effects of gender, subtype and the interaction between gender and subtype. If the interaction were significant, it would be kept in the model, and the main effects of gender and subtype would be evaluated in the same analysis. If the interaction term were not significant, it would be removed in order to obtain more precise values for the main effects of gender and subtype, as reported by Biederman et al. (2004). All tests were 2-tailed and significance level was set at 0.05. The analyses were performed with the SPSS statistic software.

## Results

### *Sample and demographic characteristics*

Considering the initial sample of 219 patients, 117 (53.5%) were of the combined subtype, 88 (40%) were inattentives and 14 (6.5%) hyperactives. The final sample resulted in 205 individuals, with 57% of the combined subtype and 43% of the inattentive subtype.

The male:female ratio of the sample was 1.1:1. Fifty of the 109 men (45.9%) presented the ADHD inattentive subtype while 59 (54.1%) had the combined subtype. Among the 96 women, 38 (39.6%) presented the inattentive and 58 (60.4%) had the combined subtype. Men and women did not differ in relation to current subtype diagnosis ( $\chi^2 = 0.82$ ,  $p = 0.36$ ).

The average age of the sample was 34.45 years ( $\pm 10.89$ ). Women were significantly older than men ( $w = -3.23$ ,  $p = 0.001$ ). Men and women did not differ in income ( $w = 1.67$ ,  $p = 0.10$ ) and education ( $t = -1.49$ ,  $p = 0.14$ ) (Table 1).

### *Interaction effects*

There were no significant gender by subtype interaction effects in any variable assessed (see Tables 1, 2, 3 and 4). Therefore, the interaction terms were excluded in subsequent analyses focusing on effects of gender and ADHD subtypes separately.

### *Medical, adaptative and psychological history*

*Gender.* Males with ADHD presented a higher incidence of past occurrence of head traumas ( $w = 5.88$ ,  $p = 0.01$ ), bone fractures ( $w = 16.59$ ,  $p < 0.001$ ), school suspensions ( $w = 9.25$ ,  $p = 0.002$ ), school expulsions ( $w = 4.13$ ,  $p = 0.04$ ) and car accidents ( $w = 6.44$ ,

$p=0.01$ ) than women with the disorder. Men also received earlier ADHD diagnosis ( $t=-3.03$ ,  $p=0.003$ ) and psychiatric treatment ( $t=-2.56$ ,  $p=0.01$ ).

*Subtype.* Individuals of the combined subtype presented more school suspensions ( $w=11.64$ ,  $p=0.001$ ), school expulsions ( $w=4.36$ ,  $p=0.04$ ) and problems with authority and discipline ( $w=15.83$ ,  $p<0.001$ ) than those presenting the inattentive subtype (Table 1).

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

#### *Severity of the disorder*

*Gender.* Males and females did not differ on the severity of any current ADHD and ODD symptoms as assessed by the SNAP-IV Rating Scale. However, women reported more problems in functioning in areas of life activity for the last 6 months ( $t=-3.36$ ,  $p=0.001$ ).

*Subtype.* Individuals of the combined subtype presented higher SNAP-IV ODD scores ( $t=5.61$ ,  $p<0.001$ ). They also reported higher problems in functioning in life activity for the last 6 months ( $t=2.06$ ,  $p=0.04$ ), and during childhood ( $t=2.60$ ,  $p=0.01$ ). As expected, patients of the combined subtype presented higher scores in hyperactivity ( $t=10.80$ ,  $p<0.001$ ), impulsivity ( $t=9.76$ ,  $p<0.001$ ) and overall SNAP-IV scores ( $t=7.03$ ,  $p<0.001$ ) (Table 2).

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

#### *Lifetime comorbidities*

*Gender.* Females had a higher prevalence of multiple ( $>2$ ) anxiety disorders ( $w=5.30$ ,  $p=0.02$ ) and generalized anxiety disorder (GAD) ( $w=4.00$ ,  $p=0.04$ ). Males presented

a higher frequency of any substance use disorders ( $w=15.37$ ,  $p<0.001$ ), alcohol dependence ( $w=7.61$ ,  $p=0.006$ ) and alcohol abuse ( $w=4.08$ ,  $p=0.04$ ).

*Subtype.* The combined subtype had increased prevalence of conduct disorder ( $w=7.96$ ,  $p=0.005$ ) diagnoses.

There were no gender or subtype differences in the following diagnoses: Any comorbidity, MDD, bipolar disorder (BD), panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorder (PTSD), substance abuse and dependence and childhood ODD (Table 3).

INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

#### *Current comorbidities*

*Gender.* Females presented more comorbidity with specific phobias ( $w=4.35$ ,  $p=0.04$ ) and GAD ( $w=5.20$ ,  $p=0.02$ ). Males had more substance use disorder ( $w=7.34$ ,  $p=0.007$ ), alcohol abuse ( $w=4.55$ ,  $p=0.03$ ) and anti-social personality disorder ( $w=5.93$ ,  $p=0.01$ ).

*Subtype.* The combined ADHD subtype was associated with more frequent current ODD diagnosis ( $w=6.37$ ,  $p=0.01$ ).

The presence of MDD, dysthymia, BD, multiple anxiety disorders, panic disorder, agoraphobia, social phobia, OCD, alcohol dependence, substance abuse and dependence did not differ in relation to subtype or gender (Table 4).

INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

## **Discussion**

The results of this study suggest two major findings: (a) gender does not moderate the effect of adult ADHD current subtypes on clinically relevant outcomes, supporting the cross-gender validity of adult ADHD subtypes; and (b) the main effects of gender and subtype are similar to those reported in other samples, suggesting a cross-cultural equivalence of the ADHD phenotype.

### *Gender and subtype distribution*

The frequencies of each subtype in this study are very similar to those reported in other samples (Millstein et al. 1997; Murphy et al. 2002). Our results from a different culture also reinforce previous findings suggesting that clinically referred male and female adults have similar prevalences of ADHD diagnosis (Wender et al. 1981; Wender et al. 1985; Biederman et al. 1993; Biederman et al. 1994; Murphy and Barkley, 1996). In addition, men and women did not differ in the relative frequency of each subtype, consistently with previous findings (Millstein et al., 1997; Biederman et al., 2004). The adult pattern in all mentioned studies contrasts with the childhood ADHD pattern, where boys have a higher rate of the combined subtype than girls (Biederman et al. 2002).

### *Main effect of gender*

Our data confirm previous reports showing that ADHD females present a higher frequency of simple phobia (Millstein et al. 1997), GAD and multiple anxiety disorders (McGough et al. 2005), and males more antisocial and substance use disorders (Millstein et al. 1997; Biederman et al. 2004; McGough et al. 2005). The fact that males reported more childhood medical and behavioral problems is consistent with other studies suggesting that ADHD boys are more likely to have disruptive

behavioral disorders compared with girls (Biederman et al. 2002; Abikoff et al. 2002). In our study, women were older at the first ADHD diagnosis and treatment, and at the time of enrollment in this study. These findings are also consistent with previous findings showing that ADHD boys have an earlier average age at ADHD diagnosis and treatment. The most feasible explanation could be the increased frequency of disruptive and externalizing behavior and substance abuse in boys compared to girls that would develop more serious problems later in adolescence and adulthood (Gaub and Carlson 1997).

#### *Main effect of subtypes*

The results regarding the main effect of subtype agree with previous findings suggesting that individuals of the combined subtype present higher frequencies of ODD (Murphy et al. 2002; Millstein et al. 1997), school (Millstein et al. 1997) and social problems (Murphy et al. 2002). Consistently with these outcomes, combined individuals in our study also presented impaired functioning in areas of life activities. However, there were no subtype differences in the frequencies of bipolar and substance use disorders, as opposed to previous data (Millstein et al. 1997). We think that sample size is a likely reason for the discrepancies among studies regarding the frequencies of less common comorbidities. Additionally, the comorbidity pattern of each subtype in a multifactorial disorder like ADHD may be influenced by genetic or environmental differences in each country.

#### *Interaction effects*

There are no previous gender by subtype interaction analyses on adult ADHD. For this reason, the only possible comparison with the present data is with samples of children. The two previous gender by subtype interaction analyses on ADHD

conducted using samples of children (Biederman et al. 2005; Graetz et al. 2005) did not find interactions involving comorbidities. More research is needed in order to confirm the cross-gender validity of ADHD subtypes in children and adults.

### *Limitations*

Our results should be understood in the context of some methodological limitations. We assessed a clinical referred sample. Thus, our findings should not be extrapolated to the general population. In addition, the present sample was limited to patients of European descent because the vast majority of the population of Porto Alegre, the capital of the southernmost state of Brazil, is European derived (Salzano and Freire-Maia 1970). For this reason, these results should not be generalized to the Brazilian population as a whole, since other regions have a more complex ethnic composition. Despite our relatively large sample, the stratification of genders, subtypes and comorbid diagnoses generated some low cell values, especially in less prevalent disorders. These results should be interpreted with caution, until another study with a larger sample size is performed. This kind of inherently detailed analysis generates a large set of comparisons. However, we regarded adjustment methods such as Bonferroni correction not applicable in this case since the objective is the careful description of frequency distributions, including small differences.

The absence of a control group might limit the precise estimative on the increased comorbidity rates of adult ADHD. Nevertheless, an additional comparison of our data with a population-based survey in Porto Alegre (Almeida-Filho et al. 1997) revealed a higher psychiatric morbidity in both genders in our study. For example, in the population-based sample, the prevalence of MDD was 5,2% in males and 8,8% in females (Almeida-Filho et al. 1997), while in the ADHD sample the respective frequencies are 19,2% and 30,2%. These prevalences are parallel with a US study of

gender effects on ADHD (Biederman et al. 2004), where the MDD prevalences in the control sample were 5% (males) and 7% (females), while in the ADHD sample, 21% and 23%.

Finally, we restricted our analysis to current ADHD subtype. Since hyperactivity symptoms decrease over time, some patients met criteria for combined subtype as children, but are currently categorized as inattentives. Future studies should evaluate the clinical outcomes of individuals that change of subtype.

### *Concluding remarks*

Adult ADHD is a relatively new diagnosis in psychiatry (Wender et al. 1985) and little studied outside US, especially in developing countries. These findings in a Latin American sample agree with previous characterizations of the main effects of gender and subtype on adult ADHD, supporting the cross-cultural equivalence of the adult ADHD phenotype. Another noteworthy point is that the pure hyperactive subtype is rare in this and other samples. The existence and validity of a pure hyperactive subtype should thus be further clarified in larger samples.

Adults of both genders presented a worse outcome pattern if they were of the combined subtype. The absence of interaction effects between gender and subtype suggest that, at least in clinical-based samples, DSM-IV adult ADHD inattentive and combined subtypes present cross-gender validity.

### **Acknowledgments:**

Thanks are due to the following Brazilian funding agencies: The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS), the Fund for the Support of Research of the Clinical Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA).

## References

- Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LL, Hoza B, Hechtman L, Pollack S, Martin D, Alvir J, March JS, Hinshaw S, Vitiello B, Newcorn J, Greiner A, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Kraemer H, Pelham WE Jr, Severe JB, Swanson JM, Wells K, Wigal T (2002) Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 30:349-59
- Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED (1997) Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 171:524-9
- Ambrosini PJ (2000) Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:49-58
- American psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. APA Washington DC
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D (1997) Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211-21
- Barkley RA, Biederman J (1997) Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1204-10
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002) The persistence of attention deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111:279-89

- Barkley RA, Murphy KR (1998) Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. Second edition. The Guilford Press New York
- 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:343-51
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E (2004) Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, Revisited. *Biol Psychiatry* 55:692-700
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA (1994) Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 53:13-29
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA (1993) Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:1792–8
- Biederman J, Faraone SV (2004) Attention deficit hyperactivity disorder: a worldwide concern. *J Nerv Ment Dis* 192:453-4
- Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard V, Marino T, Cole H, Mick E, Faraone S V (2005) Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 162:1083-89
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36-42
- Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(Suppl):85S-121S

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute New York
- Gaub M, Carlson CL (1997) Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36:1036-45
- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P (2005) Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:159-68
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307-10
- Hechtman L, Weiss G, Perlman T, Amsel R (1984) Hyperactives as young adults: Initial predictors of adult outcome. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:250-60
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2002) Censo demográfico 2002. IBGE Rio de Janeiro
- Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991) WAIS-R: Manual. Psychological Corporation San Antonio
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27
- Kooij JJS, Buitelaar JK, Van Den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CAT, Hodiamont PPG (2005) Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35:817-27
- Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E (1999) Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm>

- Mannuzza S, Gittelman Klein R, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA (1991) Hyperactive boys almost grown up: V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 48:77-83
- Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2003) Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Attent Disor* 7:93-100
- McGough JJ and Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 161:1948-56
- McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'homme M, Lynn DE, Loo S (2005) Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 162:1621-7
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo
- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997) Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Attention Dis* 2:159-66
- Murphy K and Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 37:393-401
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T (2002) Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 190:147-157
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2000) Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:182-93
- Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (1999) ADHD in school sample of Brazilian adolescents: a study of

prevalence, comorbid condition, and impairments. *J Am Acad Child Psychiatry* 38:716-22

Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (2000) Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9:212-8

Salzano FM, Freire-Maia N (1970) Problems in human biology. a study of Brazilian populations. Wayne State University Press Detroit

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

Swanson JM (1992) School-based assessments and interventions for add students. KC Publishing Irvine

Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 351:429-33

Wender PH, Reimherr FW, Wood DR (1981) Attention deficit disorder ("minimal brain dysfunction") in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:449-56

Wender PH, Wood DR, Reimherr FW (1985) Pharmacological treatment of attention deficit disorder, residual type (ADD, RT, "minimal brain dysfunction," "hyperactivity") in adults. *Psychopharmacol Bull* 21:222-31

Wilens TE, Faraone SV, Biederman J (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 292:619-23

**Table 1** Demographics and medical, adaptive and psychological history in adult males and females by subtype

|  | Males                        |                           |                  | Females                      |                            |                  | Statistical analysis |      |               |        |                |          |
|--|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|----------------------|------|---------------|--------|----------------|----------|
|  | Inattentive<br>(n=50, 45.9%) | Combined<br>(n=59, 54.1%) | Total<br>(n=109) | Inattentive<br>(n=38, 39.6%) | Combined<br>(n= 58, 60.4%) | Total<br>(n=96)  | Interaction          |      | Gender effect |        | Subtype effect |          |
|  | Mean ( $\pm$ SD)             | Mean ( $\pm$ SD)          | Mean ( $\pm$ SD) | Mean ( $\pm$ SD)             | Mean ( $\pm$ SD)           | Mean ( $\pm$ SD) | t                    | p    | t             | p      | t              | p        |
| <b>DEMOGRAPHIC DATA</b>                |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |          |
| Age                                    | 31.50 (11.63)                | 32.70 (10.64)             | 32.10 (11.1)     | 36.52 (10.30)                | 37.50 (10.32)              | 37.0 (10.3)      | 0.08                 | 0.93 | -3.23         | 0.001* | 0.73           | 0.46     |
| Monthly income                         | 6.34 (14.87)                 | 7.29 (9.45)               | 6.81 (12.1)      | 3.80 (4.22)                  | 4.73 (11.31)               | 4.25 (7.75)      | 0.01                 | 0.99 | 1.67          | 0.10   | 0.61           | 0.54     |
| years of schooling                     | 13.28 (3.39)                 | 14.07 (3.54)              | 13.67 (3.46)     | 15.52 (4.68)                 | 13.99 (5.27)               | 14.75 (4.97)     | 1.92                 | 0.06 | -1.49         | 0.14   | -0.45          | 0.65     |
| <b>MEDICAL HISTORY</b>                 |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |          |
| Age at first treatment                 | 23.80 (12.77)                | 20.88 (14.49)             | 22.34 (13.63)    | 29.34 (14.34)                | 25.43 (13.74)              | 27.38 (14.04)    | 0.25                 | 0.80 | -2.56         | 0.011* | -1.73          | 0.09     |
| Age at ADHD diagnosis                  | 28.58 (12.73)                | 27.45 (14.27)             | 28.01 (13.50)    | 32.76 (14.39)                | 34.31 (12.60)              | 33.53 (13.49)    | -0.70                | 0.49 | -3.03         | 0.003* | 0.05           | 0.96     |
|  | n (%)                        | n (%)                     | n (%)            | n (%)                        | n (%)                      | n (%)            | w                    | p    | w             | p      | w              | p        |
| Nicotine use                           | 21 (42.0)                    | 30 (50.8)                 | 51 (46.8)        | 10 (26.3)                    | 26 (44.8)                  | 36 (37.5)        | 0.70                 | 0.40 | 1.96          | 0.16   | 3.38           | 0.07     |
| Childhood seizures                     | 5 (10.0)                     | 3 (5.1)                   | 8 (7.3)          | 2 (5.3)                      | 1 (1.7)                    | 3 (3.1)          | 0.08                 | 0.77 | 1.50          | 0.22   | 1.72           | 0.19     |
| Head traumas                           | 9 (18.0)                     | 15 (25.4)                 | 24 (22.0)        | 4 (10.5)                     | 5 (8.6)                    | 9 (9.4)          | 0.60                 | 0.44 | 5.88          | 0.015* | 0.37           | 0.54     |
| Bone fractures                         | 31 (62.0)                    | 39 (66.1)                 | 70 (64.2)        | 13 (34.2)                    | 21 (36.2)                  | 34 (35.4)        | 0.02                 | 0.88 | 16.59         | 0.001* | 0.21           | 0.64     |
| <b>SCHOOL PROBLEMS</b>                 |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |          |
| Grade repetition                       | 36 (72.0)                    | 39 (66.1)                 | 75 (68.8)        | 22 (57.9)                    | 37 (63.8)                  | 59 (61.4)        | 0.77                 | 0.38 | 1.20          | 0.27   | 0.00           | 0.94     |
| Suspensions                            | 12 (24.0)                    | 33 (55.9)                 | 45 (41.3)        | 6 (15.8)                     | 16 (27.6)                  | 22 (22.9)        | 1.01                 | 0.32 | 9.25          | 0.002* | 11.64          | 0.001*   |
| Expulsions                             | 3 (6.0)                      | 13 (22)                   | 16 (14.7)        | 2 (5.3)                      | 4 (6.9)                    | 6 (6.2)          | 1.15                 | 0.28 | 4.13          | 0.04*  | 4.36           | 0.04*    |
| <b>SOCIAL PROBLEMS</b>                 |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |          |
| Problems with authority and discipline | 20 (40.0)                    | 34 (57.6)                 | 54 (49.5)        | 6 (15.8)                     | 33 (56.9)                  | 39 (40.6)        | 3.64                 | 0.06 | 2.53          | 0.11   | 15.83          | <0.0001* |
| Problems with the law and police       | 10 (20.0)                    | 15 (25.4)                 | 25 (22.9)        | 0 (0.0)                      | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)          | 0.00                 | 0.99 | 0.13          | 0.72   | 0.45           | 0.50     |
| Car accidents                          | 22 (44.0)                    | 32 (54.2)                 | 54 (49.5)        | 12 (31.6)                    | 19 (32.8)                  | 31 (32.3)        | 0.36                 | 0.55 | 6.44          | 0.01*  | 0.78           | 0.38     |

For binary outcomes we reported w (Wald chi-square scores) and for continuous outcomes t scores.

\*  $p < 0.05$

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

**Table 2** Severity measures in adult males and females by subtype

| SEVERITY MEASURES                           | Males                        |                           |                  | Females                      |                            |                  | Statistical analysis |      |               |        |                |         |
|---|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|----------------------|------|---------------|--------|----------------|---------|
|   | Inattentive<br>(n=50, 45.9%) | Combined<br>(n=59, 54.1%) | Total<br>(n=109) | Inattentive<br>(n=38, 39.6%) | Combined<br>(n= 58, 60.4%) | Total<br>(n=96)  | Interaction          |      | Gender effect |        | Subtype effect |         |
|   | Mean ( $\pm$ SD)             | Mean ( $\pm$ SD)          | Mean ( $\pm$ SD) | Mean ( $\pm$ SD)             | Mean ( $\pm$ SD)           | Mean ( $\pm$ SD) | t                    | p    | t             | p      | t              | p       |
| <b>SNAP SCORES</b>                          |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |         |
| Inattention                                 | 1.68 (0,57)                  | 1.80 (0,59)               | 1.74 (0.58)      | 1.91 (0,43)                  | 1.89 (0,57)                | 1.90 (0.50)      | 0.96                 | 0.34 | -1.91         | 0.06   | 0,71           | 0.48    |
| Hyperactivity                               | 0.91(0,55)                   | 1.77 (0,51)               | 1.34 (0.55)      | 0.92 (0,56)                  | 1.73 (0,58)                | 1,32 (0.57)      | 0.31                 | 0.76 | 0.23          | 0.82   | 10.80          | <0.001* |
| Impulsivity                                 | 0.94 (0,69)                  | 1.87 (0,58)               | 1.40 (0.63)      | 1.10 (0,78)                  | 2.03 (0,63)                | 1.56 (0.70)      | -0.00                | 0.99 | -1.73         | 0.09   | 9.76           | <0.001* |
| ODD   | 0.73 (0,54)                  | 1.16 (0,56)               | 0.94 (0.55)      | 0.68 (0,48)                  | 1.13 (0,60)                | 0.90 (0.54)      | -0.16                | 0.87 | 0.47          | 0.64   | 5.61           | <0.001* |
| Total                                       | 1.12 (0,44)                  | 1.59 (0,46)               | 1.35 (0.45)      | 1.19 (0,36)                  | 1.60 (0,49)                | 1.39 (0.42)      | 0.48                 | 0.63 | -0.54         | 0.59   | 7.03           | <0.001* |
| <b>BARKLEY AND MURPHY<br/>PROBLEM AREAS</b> |                              |                           |                  |                              |                            |                  |                      |      |               |        |                |         |
| Self report last 6 months                   | 1.42 (0.55)                  | 1.73 (0.56)               | 1.58 (0.57)      | 1.87 (0.51)                  | 1.88 (0.61)                | 1.85 (0.59)      | 1.83                 | 0.07 | -3.36         | 0.001* | 2.06           | 0.04*   |
| Self report childhood                       | 1.10 (0.53)                  | 1.30 (0.56)               | 1.22 (0.58)      | 1.13 (0.52)                  | 1.35 (0.61)                | 1.27 (0.59)      | -0.12                | 0.90 | -0.53         | 0.60   | 2.60           | 0.01*   |

\*  $p < 0.05$ 

ODD = oppositional defiant disorder.

**Table 3** Lifetime psychiatric diagnoses in adult males and females by subtype

| LIFETIME COMORBIDITIES                  | Males                        |                           |                  | Females                      |                            |                 | Statistical analysis |      |               |                     |                |                    |
|---|------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|------|---------------|---------------------|----------------|--------------------|
|   | Inattentive<br>(n=50, 45.9%) | Combined<br>(n=59, 54.1%) | Total<br>(n=109) | Inattentive<br>(n=38, 39.6%) | Combined<br>(n= 58, 60.4%) | Total<br>(n=96) | Interaction          |      | Gender effect |                     | Subtype effect |                    |
|   | n (%)                        | n (%)                     | n (%)            | n (%)                        | n (%)                      | n (%)           | w                    | p    | w             | p                   | w              | p                  |
| Any comorbidity                         | 29 (58.0)                    | 43 (72.9)                 | 72 (66.0)        | 29 (76.3)                    | 45 (77.6)                  | 74 (77.0)       | 0.79                 | 0.37 | 2.86          | 0.91                | 1.70           | 0.19               |
| Major depression                        | 11 (22.0)                    | 10 (16.9)                 | 21 (19.2)        | 13 (34.2)                    | 16 (27.6)                  | 29 (30.2)       | 0.00                 | 0.98 | 3.49          | 0.06                | 0.92           | 0.34               |
| Bipolar disorder (I and II)             | 6 (12.0)                     | 8 (13.6)                  | 14 (12.8)        | 4 (10.5)                     | 11 (19)                    | 15 (15.6)       | 0.41                 | 0.52 | 2.59          | 0.61                | 0.91           | 0.34               |
| Multiple (>2) anxiety disorders         | 6 (12.0)                     | 5 (8.5)                   | 11 (18.6)        | 8 (21)                       | 14 (24.1)                  | 22 (22.9)       | 0.07                 | 0.79 | 5.30          | 0.02 <sup>*</sup>   | 0.00           | 0.97               |
| Panic disorder                          | 2 (4.0)                      | 4 (6.8)                   | 6 (5.5)          | 2 (5.3)                      | 8 (13.8)                   | 10 (10.4)       | 0.17                 | 0.68 | 1.45          | 0.23                | 1.97           | 0.16               |
| Agoraphobia                             | 0 (0.0)                      | 1 (1.7)                   | 1 (0.9)          | 0 (0.0)                      | 3 (5.2)                    | 3 (3.1)         | 0.00                 | 0.99 | 0.97          | 0.32                | 0.03           | 0.85               |
| Social phobia                           | 9 (18.0)                     | 7 (11.9)                  | 16 (14.6)        | 10 (26.3)                    | 9 (15.5)                   | 19 (19.8)       | 0.05                 | 0.81 | 1.14          | 0.28                | 2.40           | 0.12               |
| OCD                                     | 4 (8.0)                      | 2 (3.5)                   | 6 (5.5)          | 3 (7.9)                      | 2 (3.4)                    | 5 (5.2)         | 0.00                 | 0.98 | 0.00          | 0.99                | 1.92           | 0.17               |
| GAD                                     | 5 (10.0)                     | 9 (15.3)                  | 14 (12.8)        | 9 (27.3)                     | 14 (24.1)                  | 23 (23.9)       | 0.35                 | 0.55 | 4.00          | 0.04 <sup>*</sup>   | 0.32           | 0.57               |
| PTSD                                    | 0 (0.0)                      | 1 (1.7)                   | 1 (0.9)          | 2 (5.3)                      | 0 (0)                      | 2 (2.1)         | 0.04                 | 0.84 | 0.53          | 0.47                | 0.72           | 0.40               |
| Any substance use disorder <sup>a</sup> | 15 (30.0)                    | 20 (33.9)                 | 35 (32.1)        | 3 (7.9)                      | 5 (8.6)                    | 8 (8.3)         | 0.01                 | 0.92 | 15.37         | <0.001 <sup>*</sup> | 0.20           | 0.66               |
| Alcohol dependence                      | 6 (12.0)                     | 11 (18.6)                 | 17 (15.6)        | 1 (2.6)                      | 2 (3.4)                    | 3 (3.1)         | 0.03                 | 0.86 | 7.61          | 0.006 <sup>*</sup>  | 0.91           | 0.34               |
| Alcohol abuse                           | 7 (14.0)                     | 5 (8.5)                   | 12 (11.0)        | 0 (0.0)                      | 3 (5.2)                    | 3 (3.1)         | 0.09                 | 0.77 | 4.08          | 0.04 <sup>*</sup>   | 0.03           | 0.87               |
| Substance dependence <sup>b</sup>       | 3 (6.0)                      | 9 (15.3)                  | 12 (11.0)        | 2 (5.3)                      | 3 (5.2)                    | 5 (5.2)         | 0.82                 | 0.37 | 2.39          | 0.12                | 1.58           | 0.21               |
| Substance abuse <sup>b</sup>            | 3 (6.0)                      | 4 (6.8)                   | 7 (6.4)          | 0 (0.0)                      | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)         | 0.00                 | 0.99 | 0.09          | 0.76                | 0.03           | 0.87               |
| ODD                                     | 19 (38.0)                    | 27 (45.8)                 | 46 (42.2)        | 16 (42.1)                    | 29 (50.0)                  | 45 (46.9)       | 0.00                 | 0.99 | 0.36          | 0.55                | 1.24           | 0.26               |
| Childhood conduct disorder              | 8 (16.0)                     | 20 (33.9)                 | 28 (25.6)        | 3 (7.9)                      | 14 (24.1)                  | 17 (15.5)       | 0.18                 | 0.67 | 2.34          | 0.13                | 7.96           | 0.005 <sup>*</sup> |

\*  $p < 0.05$ <sup>a</sup> alcohol or drug abuse or dependence<sup>b</sup> other than alcohol

OCD = obsessive-compulsive disorder; GAD = generalized anxiety disorder; PTSD = post-traumatic stress disorder; ODD = oppositional defiant disorder.

**Table 4** Current psychiatric diagnoses in adult males and females by subtype

| CURRENT COMORBIDITIES                     | Males         |               |           | Females       |                |           | Statistical analysis |      |               |        |                |       |
|---|---------------|---------------|-----------|---------------|----------------|-----------|----------------------|------|---------------|--------|----------------|-------|
|   | Inattentive   | Combined      | Total     | Inattentive   | Combined       | Total     | Interaction          |      | Gender effect |        | Subtype effect |       |
|   | (n=50, 45.9%) | (n=59, 54.1%) | (n=109)   | (n=38, 39.6%) | (n= 58, 60.4%) | (n=96)    | w                    | p    | w             | p      | w              | p     |
| Major depressive episode                  | 7 (14.0)      | 11 (18.6)     | 18 (16.5) | 10 (26.3)     | 15 (25.9)      | 25 (26.0) | 0.26                 | 0.61 | 2.66          | 0.10   | 0.16           | 0.69  |
| Dysthymia                                 | 3 (6.0)       | 3 (5.1)       | 6 (5.5)   | 4 (10.5)      | 6 (10.3)       | 10 (10.4) | 0.02                 | 0.87 | 1.68          | 0.19   | 0.02           | 0.88  |
| Bipolar disorder (I and II)               | 0 (0.0)       | 1 (1.7)       | 1 (0.9)   | 1 (2.6)       | 1 (1.7)        | 2 (2.1)   | 0.04                 | 0.84 | 0.43          | 0.51   | 0.09           | 0.77  |
| Multiple (>2) anxiety disorders           | 4 (8.0)       | 3 (5.1)       | 7 (6.4)   | 6 (15.8)      | 8 (13.8)       | 14 (14.6) | 0.11                 | 0.74 | 3.64          | 0.06   | 0.34           | 0.56  |
| Panic disorder                            | 1 (2.0)       | 3 (5.1)       | 4 (3.7)   | 2 (5.3)       | 6 (10.3)       | 8 (8.3)   | 0.03                 | 0.87 | 1.72          | 0.20   | 1.41           | 0.23  |
| Agoraphobia                               | 0 (0.0)       | 2 (3.4)       | 2 (1.8)   | 2 (5.3)       | 2 (3.4)        | 4 (4.2)   | 0.05                 | 0.83 | 0.87          | 0.35   | 0.18           | 0.67  |
| Social phobia                             | 7 (14.0)      | 3 (5.1)       | 10 (9.2)  | 7 (18.4)      | 7 (12.1)       | 14 (14.6) | 0.44                 | 0.51 | 1.70          | 0.19   | 2.84           | 0.09  |
| Specific phobia                           | 1 (2.0)       | 1 (1.7)       | 2 (1.8)   | 1 (2.6)       | 8 (13.8)       | 9 (9.4)   | 1.18                 | 0.28 | 4.35          | 0.04*  | 2.28           | 0.13  |
| OCD                                       | 3 (6.0)       | 0 (0.0)       | 3 (2.7)   | 3 (7.9)       | 0 (0.0)        | 3 (3.1)   | 0.00                 | 0.99 | 0.12          | 0.73   | 0.05           | 0.82  |
| GAD                                       | 5 (10.0)      | 6 (10.2)      | 11 (10.1) | 9 (23.7)      | 12 (20.7)      | 21 (21.9) | 0.06                 | 0.81 | 5.20          | 0.02*  | 0.06           | 0.80  |
| Any substance abuse disorder <sup>a</sup> | 8 (16.0)      | 9 (15.3)      | 17 (15.6) | 1 (2.6)       | 2 (3.4)        | 3 (3.1)   | 0.06                 | 0.80 | 7.34          | 0.007* | 0.00           | 0.99  |
| Alcohol dependence                        | 3 (6.0)       | 2 (3.4)       | 5 (4.6)   | 1 (2.6)       | 0 (0.0)        | 1 (0.9)   | 0.04                 | 0.84 | 1.76          | 0.18   | 1.13           | 0.29  |
| Alcohol abuse                             | 5 (10.0)      | 5 (8.5)       | 10 (9.2)  | 0 (0.0)       | 1 (1.7)        | 1 (0.9)   | 0.06                 | 0.81 | 4.55          | 0.03*  | 0.00           | 0.99  |
| Substance dependence <sup>b</sup>         | 1 (2.0)       | 5 (8.5)       | 6 (5.5)   | 0 (0.0)       | 1 (1.7)        | 1 (0.9)   | 0.03                 | 0.86 | 2.73          | 0.10   | 2.29           | 0.13  |
| Substance abuse <sup>b</sup>              | 2 (4.0)       | 3 (5.1)       | 5 (4.6)   | 0 (0.0)       | 0 (0.0)        | 0 (0.0)   | 0.00                 | 0.99 | 0.04          | 0.84   | 0.07           | 0.79  |
| ODD                                       | 8 (16.0)      | 17 (28.8)     | 25 (22.9) | 7 (18.4)      | 22 (37.9)      | 29 (30.2) | 0.12                 | 0.73 | 1.06          | 0.30   | 6.37           | 0.01* |
| Anti-social personality                   | 4 (8.0)       | 10 (16.9)     | 14 (12.8) | 0 (0.0)       | 3 (5.2)        | 3 (3.1)   | 0.06                 | 0.81 | 5.93          | 0.01*  | 3.26           | 0.07  |

\*  $p < 0.05$ <sup>a</sup> alcohol or drug abuse or dependence<sup>b</sup> other than alcohol

OCD = obsessive-compulsive disorder; GAD = generalized anxiety disorder; ODD = oppositional defiant disorder.

**8 - ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS  
(ESTUDO 2)**

**Artigo no prelo no European Archives of Psychiatric and Clinical Neuroscience**

**Ausência de efeito do gênero sobre os desfechos clínicos nos subtipos de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos: uma contribuição para a validação dos subtipos**

Eugenio H. Grevet <sup>1</sup>, Claiton H. D. Bau <sup>3</sup>, Carlos A. I. Salgado <sup>1</sup>, Aline G. Fischer <sup>1</sup>,  
Katiane Kalil <sup>1</sup>, Marcelo M. Victor <sup>1</sup>, Christiane R. Garcia <sup>1</sup>, Nyvia O. Sousa <sup>1</sup>, Luis A.  
Rohde <sup>1,2</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu <sup>1,2</sup>

(1) Ambulatório de TDAH em Adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

(2) Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

(3) Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência:

Dr. Eugenio Horacio Grevet

Avenida Taquara 586/606

Porto Alegre, RS, Brasil

90460-210

Fone / Fax: (51) 3321-2349

[grevet@terra.com.br](mailto:grevet@terra.com.br)

## **Resumo**

O objetivo do presente estudo é investigar se o gênero modifica os desfechos clínicos, adaptativos e psicológicos dos subtipos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. Foram avaliados 219 pacientes adultos com TDAH tratados no ambulatório de TDAH de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O diagnóstico seguiu os critérios do DSM-IV e as entrevistas foram realizadas com a versão em português do K-SADS-E para o TDAH e transtorno Opositor Desafiante (TOD). As comorbidades psiquiátricas foram avaliadas utilizando-se o SCID-IV para transtornos do eixo I. Modelos de regressão foram aplicados para testar os efeitos do gênero e subtipo e suas interações sobre os desfechos psiquiátricos. Na amostra inicial, 117 paciente (53,5%) foram diagnosticados como sendo do subtipo combinado, 88 (40%) do desatento e 14 (6,5%) do hiperativo. Não foram observadas interações de gênero x subtipo para nenhuma variável estudada. Homens e mulheres não diferiram na frequência relativa de cada subtipo. Pacientes do subtipo combinado, em ambos os gêneros, apresentam uma quadro de TDAH mais grave e um aumento nas frequências de transtorno de conduta e transtorno opositor desafiante do que os desatentos. Os efeitos isolados do gênero e do subtipo são similares àqueles descritos em outros países, sugerindo uma equivalência transcultural do fenótipo. A ausência de interações gênero x subtipo sugere que, pelo menos em amostras clínicas, os subtipos de TDAH do DSM-IV são válidos para ambos os gêneros em adultos.

**Descritores:** Déficit de atenção/hiperatividade, adultos, DSM-IV, gênero, subtipo, validação.

## Introdução

O TDAH afeta crianças e adolescentes ao redor do mundo (Biederman e Faraone 2004; Rohde et al. 1999). O TDAH está associado com uma ampla gama de desfechos negativos nos indivíduos afetados (Dulcan 1997; Swanson et al. 1998; McGough et al. 2005) e altos custos financeiros para as famílias e para a sociedade (National Institutes of Health 2000), tornando-se um problema relevante de saúde pública (Lesesne et al. 1999). Investigações recentes têm demonstrado que há uma alta incidência de persistência do TDAH em adultos (Hechtman et al. 1984; Mannuzza et al. 1991; Biederman et al. 1996; Barkley et al. 2002; Mannuzza et al. 2003; McGough e Barkley 2004). Estudos populacionais em adultos encontraram prevalências estimadas de TDAH, pelo DSM-IV, de 1 a 2,5% na Holanda (Kooij et al. 2005) e 4,1% nos EUA (Kessler et al. 2005).

Apesar do crescente interesse sobre o diagnóstico de TDAH em adultos, a maior parte do conhecimento científico em TDAH é baseada em pesquisas realizadas com crianças. Por isso, a extrapolação inadvertida de tais conhecimentos sem uma adequada contextualização para adultos vem sendo motivo de grande debate (McGough e Barkley 2004; Barkley e Biederman 1997; Wilens et al. 2004).

O DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) divide o TDAH em três subtipos diferentes em crianças e adultos (desatentos, hiperativos e combinados). Diferentemente do que ocorre com as crianças, existem poucos dados na literatura sobre os subtipos no TDAH de adultos (Murphy et al. 2002). Milstein et al.(1997), descreveram uma amostra em que 56% dos pacientes foram classificados como combinados, 37% como desatentos e apenas 2% como hiperativos - impulsivos. Eles verificaram que indivíduos do subtipo combinado apresentavam mais freqüentemente o diagnóstico de TOD, abuso e dependência de substâncias e um maior número de problemas escolares. Murphy et al. (2002), diagnosticaram os

pacientes de sua amostra de adultos com TDAH como sendo 60% do subtipo combinado, 38% do subtipo desatento e 2% hiperativos. Eles também observaram que adultos combinados tinham uma probabilidade maior de apresentar TOD, hostilidade interpessoal, paranóia, tentativas de suicídio e prisões do que pacientes do subtipo desatento.

Pacientes adultos com TDAH são mais prejudicados do que os controles, independentemente do gênero (Biederman et al. 1994). Biederman et al. (2004), também demonstraram que uma maior frequência de transtornos psiquiátricos nos pacientes com TDAH, comparados com o grupo controle, era equivalente em homens e mulheres. Portanto, a ausência de interação entre diagnóstico e gênero nos desfechos clínicos reforçava a validade do diagnóstico de TDAH em adultos. Entretanto, embora exista evidência de que o diagnóstico de TDAH é válido para ambos os gêneros, não está claro se os subtipos em adultos apresentam validade em ambos os gêneros.

Apenas dois estudos avaliaram a validade nos gêneros dos subtipos de TDAH, ambos em crianças. O primeiro estudo mostrou interações significativas entre gênero e subtipos de TDAH para problemas sociais, dificuldades escolares e auto-estima (Graetz et al. 2005). Os resultados sugerem a existência de riscos específicos, ligados ao gênero, para a expressão de sintomas, que podem ter sido omitidos em estudos prévios, que falham em separar por subtipos ou incluem apenas os pacientes com subtipo combinado. Por outro lado, o segundo estudo não evidencia efeitos de interação (Biederman et al. 2005). Estes estudos foram baseados na mesma lógica sugerida por Biederman et al. (2004). De acordo com os autores, uma forma de validar uma entidade clínica é determinar se o fenótipo clínico é diferente entre casos masculinos e casos femininos. Se a associação entre os subtipos e desfechos clinicamente relevantes não é moderada pelo gênero, seria

lógico interpretar que os achados reforçam a validade dos subtipos de TDAH em ambos os gêneros (validade entre gêneros).

Os dois objetivos do presente estudo são: 1) Investigar o impacto do gênero e do subtipo de TDAH sobre os desfechos clínicos, adaptativos e psicológicos em uma amostra brasileira; e 2) Testar as interações entre gênero e subtipos de TDAH, contribuindo para a validação para ambos os sexos dos subtipos em adultos.

## **MÉTODOS**

### *Amostra*

O processo de seleção começou com a publicação de artigos em um jornal local sobre TDAH que incluíam o telefone do Ambulatório de TDAH em adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (um hospital escola). Compuseram a amostra inicial, 219 pacientes adultos (maiores de 18 anos), de descendência européia, que procuraram atendimento e foram recrutados no período de setembro de 2002 até julho de 2004. Os pacientes foram investigados e tratados após uma entrevista de triagem que confirmava o diagnóstico de TDAH. Todas as medidas foram realizadas após o recrutamento e antes do início do tratamento para TDAH. Os pacientes do subtipo hiperativo ( $n = 14$ ) foram excluídos da análise devido ao pequeno número de indivíduos. A amostra final foi constituída por 205 indivíduos. Outros critérios de exclusão foram: evidência de doença neurológica significativa, história atual ou passada de psicose e  $Q.I. \leq 70$  (Kaplan et al. 1991). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes participaram de maneira voluntária e assinaram um termo de consentimento pós-informação aprovado pelo comitê de ética do hospital.

### *Processo Diagnóstico*

Os entrevistadores eram todos psiquiatras, extensivamente treinados na aplicação de todos os instrumentos do protocolo de pesquisa. O procedimento diagnóstico para TDAH e TOD seguiu os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) usando-se a versão em português do K-SADS-E. (Mercadante et al. 1995). O K-SADS-E é uma entrevista semi-estruturada para crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos que avalia episódios atuais e o episódio mais severo ocorrido no passado (ao longo da vida) de transtornos psiquiátricos em crianças do DSM-IV (Ambrosini 2000). A única adaptação para a sintomatologia apresentada por adultos (Grevet et al. 2005), foi o critério de início dos sintomas o qual foi ajustado para uma idade entre 7 e 12 anos ao invés de antes dos 7 anos de idade, da mesma maneira que já foi relatada por outros pesquisadores da área (Murphy e Barkley 1996; Murphy et al. 2002). Na prática clínica, adolescentes e adultos freqüentemente falham em fornecer dados precisos a respeito da idade de início (Rohde et al. 2000). Este ajuste se justifica porque não existem evidências de que mostrem que este critério de início aos 7 anos diferencie casos válidos de inválidos (Barkley e Biederman 1997, Rohde et al. 2000). Além disso, o estudo de campo do DSM-IV também mostrou que o uso deste critério diminuiu significativamente a confiabilidade do diagnóstico (Applegate et al., 1997). Os coeficientes Kappa para a concordância entre observadores da versão em português do K-SADS-E foram 1,00 ( $z=8,19$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico de TDAH na infância, 0,91 ( $z=20,19$ ;  $p<0,001$ ) para o subtipo na infância, 1,00 ( $z=13,66$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico atual de TDAH e 0,95 ( $z=14,78$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico do subtipo atual. Para o diagnóstico de TOD, foram 1,00 para o diagnóstico na infância ( $z=10,64$ ;  $p<0,001$ ) e 0,89 ( $z=9,10$ ;  $p<0,001$ ) para o diagnóstico atual (Grevet et al. 2005).

Todas as comorbidades psiquiátricas são apresentadas nas Tabelas III e IV, exceto TDAH, TDO e transtorno de personalidade anti-social foram derivados da entrevista estruturada SCID-IV-R (First et al. 1998). Os diagnósticos de transtorno de conduta e anti-social de personalidade foram obtidos utilizando-se as seções apropriadas do Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Este instrumento é uma entrevista diagnóstica estruturada curta para transtornos psiquiátricos do DSM-IV e ICD-10 (Sheehan et al. 1998).

A severidade dos sintomas de TDAH e TOD foi avaliada utilizando-se a escala auto-aplicável SNAP-IV (Swanson 1992). O instrumento inclui itens dos critérios do DSM-IV para TDAH e TOD. Está baseada em uma escala de classificação de 0 a 3: Nada= 0; Um pouco= 1; bastante = 2; Demais=3. Os escores na SNAP-IV são calculados somando-se os escores nos itens do subconjunto e dividindo-se pelo número de itens do subconjunto.

As escalas de Barkley para sintomas atuais e na infância (formulários auto-aplicáveis) referem-se aos sintomas atuais e passados de TDAH listados nos critérios diagnósticos do DSM-IV (Barkley e Murphy 1998). Os subitens da escala utilizados em nosso estudo questionavam os pacientes sobre o quanto seus sintomas interferiam em 10 áreas de atividades da vida.

O protocolo de pesquisa também incluiu dados demográficos, escolares, história médica e problemas sociais. O nível sócio-econômico foi avaliado através de um questionário estruturado utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística nos censos demográficos (IBGE 2002).

### *Análise Estatística*

As distribuições dos gêneros de acordo com os subtipos de TDAH foram analisadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas e categóricas foram analisadas por regressão linear e logística, respectivamente.

As regressões foram realizadas em duas etapas para cada tipo de variável (clínica, psicológica ou de funcionamento adaptativo). No primeiro passo, os efeitos do gênero, do subtipo e a interação do gênero x subtipo foram analisados. Se o termo de interação fosse significativo, era mantido no modelo, sendo os efeitos principais do gênero e subtipo também descritos a partir da mesma análise. Caso o termo de interação não fosse significativo, era removido da análise, para que somente os efeitos principais do gênero e do subtipo fossem então reanalisados de maneira mais precisa conforme descrito por Biederman et al. (2004).

Todos os testes foram bi-caudais para e o nível de significância estabelecido em 0,05. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS (versão 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## **RESULTADOS**

### *Características demográficas da amostra*

Considerando a amostra inicial de 219 pacientes, 117 (53,5%) eram do subtipo combinado, 88 (40%) eram desatentos e 14 (6,5%) hiperativos. A amostra final resultou em 205 indivíduos, com 57% do subtipo combinado e 43% do subtipo desatento.

A razão homens:mulheres, na amostra, foi 1,1:1. Cinquenta dos 109 homens (45,9%) apresentaram o subtipo desatento do TDAH enquanto 59 (54,1%) tiveram o

subtipo combinado. Entre as 96 mulheres, 38 (39,6%) eram desatentas e 58 (60,4%) tinha o subtipo combinado. Homens e mulheres não diferiram em relação ao diagnóstico atual de subtipo ( $\chi^2 = 0,82$ ;  $p = 0,36$ ).

A média de idade foi de 34,45 anos ( $\pm 10,89$ ). As mulheres eram mais velhas do que os homens ( $w = 3,23$ ;  $p = 0,001$ ). Homens e mulheres não diferiram em relação ao nível sócio-econômico ( $w = 1,67$ ;  $p = 0,10$ ) e aos anos de escolaridade ( $t = 1,49$ ;  $p = 0,14$ ) (Tabela 1).

### *Efeitos da interação*

Não foram observados efeitos da interação entre o gênero e o subtipo sobre qualquer variável estudada (Tabelas 1, 2, 3 e 4). Desta maneira, os termos de interação foram excluídos das análises subseqüentes que se focalizaram no gênero e nos subtipos separadamente.

### *História médica, adaptativa e psicológica*

*Gênero:* Os homens apresentaram uma maior incidência de traumas cranianos ( $W = 5,88$ ,  $p = 0,01$ ), fraturas ósseas ( $w = 16,59$ ,  $p < 0,001$ ), suspensões ( $w = 9,25$ ,  $p = 0,02$ ), expulsões ( $w = 4,13$ ,  $p = 0,04$ ) e acidentes de carro ( $w = 4,44$ ,  $p = 0,01$ ) do que as mulheres com o transtorno. Os homens também tiveram o seu diagnóstico de TDAH mais jovens do que as mulheres ( $t = 3,03$ ,  $p = 0,003$ ) e receberam tratamento psiquiátrico mais precocemente ( $t = 2,56$ ,  $p = 0,01$ ).

*Subtipo:* Indivíduos do subtipo combinado apresentaram maiores taxas de suspensões ( $w = 11,64$ ,  $p = 0,001$ ), expulsões escolares ( $w = 4,358$ ,  $p = 0,04$ ) e problemas com autoridade e disciplina ( $w = 15,83$ ,  $p < 0,001$ ) do que indivíduos do subtipo desatento (Tabela 1).

## INSERIR TABELA 1 AQUI

*Gravidade do transtorno*

*Gênero:* Homens e mulheres não diferiram na severidade dos sintomas atuais de TDAH e TOD avaliados pela escala SNAP-IV. No entanto, as mulheres apresentaram mais problemas no funcionamento em diferentes áreas da vida nos últimos 6 meses ( $t = -3,36$ ,  $p = 0,001$ ).

*Subtipo:* Indivíduos do subtipo combinado apresentaram escores de TOD mais elevados ( $t = 5,61$ ,  $p < 0,001$ ). Eles também relataram problemas maiores na habilidade de funcionar em áreas da vida diária nos últimos 6 meses ( $t = 2,06$ ,  $p = 0,04$ ) e durante a infância ( $t = 2,60$ ,  $p = 0,01$ ). Além disso, conforme era esperado, os pacientes do subtipo combinado apresentaram escores mais elevados em hiperatividade ( $t = 10,80$ ,  $p < 0,001$ ), impulsividade ( $t = 9,76$ ,  $p < 0,001$ ) e valores totais no SNAP-IV ( $t = 7,03$ ,  $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

## INSERIR TABELA 2 AQUI

*Comorbidades ao longo da vida*

*Gênero:* As mulheres apresentaram uma prevalência maior de transtornos de ansiedade múltiplos ( $>2$ ) ( $w = 5,30$ ;  $p = 0,02$ ) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) ( $w = 4,00$ ;  $p = 0,04$ ). Homens apresentaram mais freqüentemente diagnósticos de transtornos por uso de substância ( $w = 12,28$ ;  $p < 0,001$ ), dependência de álcool ( $w = 7,61$ ;  $p = 0,006$ ) e abuso de álcool ( $w = 4,08$ ;  $p = 0,04$ ).

*Subtipo:* O subtipo combinado foi associado a uma prevalência maior de TOD ( $w = 12,10$ ;  $p = 0,001$ ) e transtorno de conduta ( $w = 7,96$ ;  $p = 0,005$ ).

Os diagnósticos de presença de comorbidade, depressão maior (DM), transtorno de humor bipolar (THB), transtorno do pânico, agorafobia, fobia social, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), abuso de substâncias e dependência de substâncias não diferiram em relação ao gênero ou subtipo (Tabela 3).

INSERIR TABELA 3 AQUI

#### *Comorbidades atuais*

*Gênero:* As mulheres apresentaram maior comorbidade com fobias específicas ( $w=4,35$ ,  $p=0,04$ ) e TAG ( $w=5,20$ ,  $p=0,02$ ). Os homens apresentaram mais transtorno de uso de substância ( $w=7,34$ ,  $p=0,007$ ), abuso de álcool ( $w=4,55$ ,  $p=0,03$ ) e transtorno de personalidade anti-social ( $w=5,93$ ,  $p=0,01$ ).

*Subtipo:* O subtipo combinado foi associado mais frequentemente ao diagnóstico de TOD ( $w=6,37$ ;  $p=0,01$ ).

Não houve diferenças entre os gêneros ou subtipos quanto à presença de DM, distímia, THB, transtornos de ansiedade múltiplos, transtorno do pânico, agorafobia, fobia social, TOC, dependência de álcool, dependência e abuso de substância (Tabela 4).

INSERT TABLE 4 ABOUT HERE

## **DISCUSSÃO**

Os resultados deste estudo sugerem dois achados principais: (a) o gênero não modera o efeito dos subtipos sobre desfechos clínicos relevantes, reforçando a idéia de que os subtipos de TDAH são válidos para adultos de ambos os sexos; (b) os

principais efeitos de gênero e subtipo são similares a aqueles citados em outras amostras, sugerindo uma equivalência transcultural dos fenótipos de TDAH.

#### *Distribuição por gênero e subtipo*

As freqüências relativas dos subtipos são muito semelhantes àquelas descritas em outras amostras de adultos (Millstein et al. 1997; Murphy et al. 2002). Nossos resultados reforçam a idéia que, mesmo em uma cultura diferente, pacientes de ambos os sexos de amostras clínicas apresentam prevalências similares de diagnóstico de TDAH (Wender et al. 1981; Wender et al. 1985; Biederman et al. 1993; Biederman et al. 1994; Murphy e Barkley, 1996). Além disso, homens e mulheres não diferiram nas freqüências relativas de cada subtipo, concordando com achados prévios (Millstein et al., 1997; Biederman et al., 2004). O padrão de distribuição por subtipos, em todos os estudos mencionados, contrasta com o padrão de TDAH em crianças, onde meninos apresentam-se em maior número com subtipo combinado do que meninas (Biederman et al. 2002).

#### *Efeito do gênero*

Nossos dados confirmam achados prévios que demonstraram que mulheres com TDAH apresentam uma freqüência aumentada de fobia específica, TAG e transtornos de ansiedade múltiplos (Millstein et al. 1997), enquanto homens mais transtornos de personalidade anti-social e de uso de substâncias (Millstein et al. 1997; Biederman et al. 2004; McGough et al. 2005). O fato de que os homens apresentaram uma freqüência maior de problemas médicos e de comportamento durante a infância é coerente com outros estudos, sugerindo que meninos com TDAH são mais sujeitas a apresentarem transtornos disruptivos do comportamento do que meninas (Biederman et al. 2002; Abikoff et al. 2002). Em nosso estudo, as

mulheres eram mais velhas na época do primeiro diagnóstico de TDAH e do primeiro tratamento, assim como no momento do ingresso na investigação. Estes dados também são coerentes com achados prévios demonstrando que meninos com TDAH têm uma idade menor no momento do primeiro diagnóstico e tratamento. Possivelmente, isso se daria devido a uma maior frequência de comportamentos de externalização e disruptivos, além de uso de substâncias nos meninos, quando comparados ao gênero feminino, que desenvolveria problemas mais sérios tardiamente na adolescência ou na idade adulta (Gaub e Carlson 1997).

#### *Efeito do subtipo*

Os resultados referentes ao efeito do subtipo estão em sintonia com o conhecimento existente, sugerindo que pacientes do subtipo combinado apresentam uma frequência aumentada de TOD (Murphy et al. 2002; Millstein et al. 1997), problemas escolares (Millstein et al. 1997) e problemas sociais (Murphy et al. 2002). Concordando com estes resultados, indivíduos do subtipo combinado em nosso estudo apresentaram um pior funcionamento em diversas áreas da vida. Contudo, não houve diferença entre subtipos nas frequências de transtorno bipolar e de uso de substâncias em oposição a achados prévios (Millstein et al. 1997). Nós pensamos que o tamanho da amostra é uma provável razão para as discrepâncias entre os estudos em relação à frequência das comorbidades menos comuns. Adicionalmente, o padrão de comorbidade de cada subtipo em um transtorno multifatorial como o TDAH deve ser influenciado por diferenças genéticas e ambientais em cada país.

#### *Efeitos de interação*

Não existem análises prévias da interação de gênero x subtipos de TDAH em adultos. Por isso, a única comparação possível com os presentes dados é com

amostras de crianças. As duas análises prévias de interação de gênero x subtipos de TDAH realizadas em amostras de crianças (Biederman et al. 2005; Graetz et al. 2005) não mostraram interações envolvendo comorbidades. Mais pesquisas são necessárias a fim de confirmar a validade entre gêneros dos subtipos de TDAH em crianças e adultos.

### *Limitações*

Nossos resultados devem ser entendidos no contexto de algumas limitações metodológicas. Nós investigamos uma amostra clínica referida a um hospital terciário, portanto, tais resultados não podem ser extrapolados para a população geral. A amostra atual é limitada a pacientes de origem europeia porque a vasta maioria da população de Porto Alegre, a capital do estado mais ao sul do Brasil, tem esta descendência (Salzano e Freire-Maia 1970). Em decorrência disso, nossos resultados não podem ser generalizados para a população brasileira como um todo já que outras regiões têm uma composição étnica mais complexa. Apesar de a amostra ser relativamente grande, a estratificação de gêneros, subtipos e diagnósticos comórbidos gerou valores pequenos em algumas caselas, especialmente em transtornos menos prevalentes. Este tipo de análise detalhada, que busca uma descrição abrangente, inevitavelmente gera comparações múltiplas. Estes dados devem ser interpretados com cautela até que outro estudo, com uma amostra maior, seja realizado. Entretanto, não achamos conveniente aplicar a correção de Bonferroni já que o objetivo deste tipo de estudo é a descrição das freqüências dos diagnósticos, inclusive os que apresentam pequenas diferenças.

A ausência de um grupo controle limita a estimativa precisa do aumento na prevalência de comorbidades psiquiátricas em adultos com TDAH. Entretanto, uma comparação adicional de nossos dados com um estudo baseado em dados

populacionais de Porto Alegre (Almeida-Filho et al. 1997) observa-se uma maior morbidade psiquiátrica, em ambos os gêneros, em nosso estudo. Por exemplo, no estudo populacional a presença de DM é de 5,2% em homens e 8,8% em mulheres, enquanto que na amostra de TDAH é de 19,2% e 30,2% respectivamente. Estas prevalências encontram um paralelo em um estudo americano de efeito de gênero sobre TDAH (Biederman et al. 2004) onde a prevalência de DM no grupo controle foi de 5% para homens e 7% para mulheres, enquanto que nos pacientes com TDAH as prevalências respectivas foram de 21% e 23%.

Finalmente, nós restringimos nossa análise a subtipos atuais de TDAH. Já que sintomas de hiperatividade diminuem com o tempo, alguns pacientes preenchiem critérios para subtipo combinado na infância mas eram categorizados no momento atual como desatentos. Estudos futuros poderão avaliar os desfechos clínicos de indivíduos que mudam de subtipo.

### *Considerações Finais*

O TDAH em adultos é um diagnóstico relativamente novo na psiquiatria (Wender et al. 1985) e pouco estudado fora dos Estados Unidos, especialmente em países em desenvolvimento. Estes achados em uma amostra latino-americana são semelhantes aos achados prévios, quanto aos efeitos isolados do gênero e do subtipo em adultos com TDAH reforçando a equivalência transcultural do fenótipo de TDAH em adultos. Outro ponto notável é que o subtipo hiperativo puro foi raro tanto nesta quanto em outras amostras. A existência e a validade de um subtipo hiperativo puro precisam ser melhor esclarecidas em amostras maiores.

Adultos de ambos os gêneros apresentaram um pior padrão de desfechos quando eram do subtipo combinado. A ausência de efeitos de interação entre gêneros e subtipos sugere que, ao menos em amostras clínicas, os subtipos

desatento e combinado do TDAH, em adultos, do DSM-IV apresentam validade entre os gêneros.

**Agradecimentos:**

Agradecemos às seguintes agências de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Coordenação de Auxílio à Pesquisa de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Auxílio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundo de Suporte à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

## Referências Bibliográficas

- Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LL, Hoza B, Hechtman L, Pollack S, Martin D, Alvir J, March JS, Hinshaw S, Vitiello B, Newcorn J, Greiner A, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Kraemer H, Pelham WE Jr, Severe JB, Swanson JM, Wells K, Wigal T (2002) Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 30:349-59
- Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED (1997) Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 171:524-9
- Ambrosini PJ (2000) Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:49-58
- American psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. APA Washington DC
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D (1997) Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211-21
- Barkley RA, Biederman J (1997) Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1204-10
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002) The persistence of attention deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111:279-89

- Barkley RA, Murphy KR (1998) Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. Second edition. The Guilford Press New York
- 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:343-51
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E (2004) Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, Revisited. *Biol Psychiatry* 55:692-700
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA (1994) Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 53:13-29
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA (1993) Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:1792–8
- Biederman J, Faraone SV (2004) Attention deficit hyperactivity disorder: a worldwide concern. *J Nerv Ment Dis* 192:453-4
- Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard V, Marino T, Cole H, Mick E, Faraone S V (2005) Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 162:1083-89
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36-42
- Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(Suppl):85S-121S

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute New York
- Gaub M, Carlson CL (1997) Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 36:1036-45
- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P (2005) Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:159-68
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307-10
- Hechtman L, Weiss G, Perlman T, Amsel R (1984) Hyperactives as young adults: Initial predictors of adult outcome. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:250-60
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2002) Censo demográfico 2002. IBGE Rio de Janeiro
- Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991) WAIS-R: Manual. Psychological Corporation San Antonio
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27
- Kooij JJS, Buitelaar JK, Van Den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CAT, Hodiamont PPG (2005) Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35:817-27
- Lesesne C, Abramowitz A, Perou R, Brann E (1999) Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm>

- Mannuzza S, Gittelman Klein R, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA (1991) Hyperactive boys almost grown up: V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 48:77-83
- Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2003) Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Attent Disor* 7:93-100
- McGough JJ and Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 161:1948-56
- McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'homme M, Lynn DE, Loo S (2005) Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 162:1621-7
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo
- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997) Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Attention Dis* 2:159-66
- Murphy K and Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 37:393-401
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T (2002) Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 190:147-157
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2000) Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:182-93
- Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (1999) ADHD in school sample of Brazilian adolescents: a study of

prevalence, comorbid condition, and impairments. *J Am Acad Child Psychiatry* 38:716-22

Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (2000) Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9:212-8

Salzano FM, Freire-Maia N (1970) Problems in human biology. a study of Brazilian populations. Wayne State University Press Detroit

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

Swanson JM (1992) School-based assessments and interventions for add students. KC Publishing Irvine

Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 351:429-33

Wender PH, Reimherr FW, Wood DR (1981) Attention deficit disorder ("minimal brain dysfunction") in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:449-56

Wender PH, Wood DR, Reimherr FW (1985) Pharmacological treatment of attention deficit disorder, residual type (ADD, RT, "minimal brain dysfunction," "hyperactivity") in adults. *Psychopharmacol Bull* 21:222-31

Wilens TE, Faraone SV, Biederman J (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 292:619-23

**Tabela 1** Demografia e história médica, adaptativa e psicológica em homens e mulheres adultos por subtipo

|  | Homens                     |                            |                  | Mulheres                   |                             |                 | Análise Estatística |      |                  |        |                   |          |
|--|----------------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|------|------------------|--------|-------------------|----------|
|  | Desatento<br>(n=50, 45,9%) | Combinado<br>(n=59, 54,1%) | Total<br>(n=109) | Desatento<br>(n=38, 39,6%) | Combinado<br>(n= 58, 60,4%) | Total<br>(n=96) | Interação           |      | Efeito do gênero |        | Efeito do subtipo |          |
|  | Média (±DP)                | Média (±DP)                | Média (±DP)      | Média (±DP)                | Média (±DP)                 | Média (±DP)     | t                   | p    | t                | p      | t                 | p        |
| <b>DADOS DEMOGRÁFICOS</b>              |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |          |
| Idade                                  | 31,50 (11,63)              | 32,70 (10,64)              | 32,10 (11,1)     | 36,52 (10,30)              | 37,50 (10,32)               | 37,0 (10,3)     | 0,08                | 0,93 | -3,23            | 0,001* | 0,73              | 0,46     |
| Renda Mensal                           | 6.34 (14.87)               | 7.29 (9.45)                | 6.81 (12.1)      | 3.80 (4.22)                | 4.73 (11.31)                | 4.25 (7.75)     | 0.01                | 0.99 | 1.67             | 0.10   | 0.61              | 0.54     |
| Anos de Escolaridade                   | 13.28 (3.39)               | 14.07 (3.54)               | 13.67 (3.46)     | 15.52 (4.68)               | 13.99 (5.27)                | 14.75 (4.97)    | 1.92                | 0.06 | -1.49            | 0.14   | -0.45             | 0.65     |
| <b>HISTÓRIA MÉDICA</b>                 |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |          |
| Idade no 1º tratamento                 | 23.80 (12.77)              | 20.88 (14.49)              | 22.34 (13.63)    | 29.34 (14.34)              | 25.43 (13.74)               | 27.38 (14.04)   | 0.25                | 0.80 | -2.56            | 0.011* | -1.73             | 0.09     |
| Idade no diagnóstico de TDAH           | 28.58 (12.73)              | 27.45 (14.27)              | 28.01 (13.50)    | 32.76 (14.39)              | 34.31 (12.60)               | 33.53 (13.49)   | -0.70               | 0.49 | -3.03            | 0.003* | 0.05              | 0.96     |
|  | n (%)                      | n (%)                      | n (%)            | n (%)                      | n (%)                       | n (%)           | w                   | p    | w                | p      | w                 | p        |
| Uso de Nicotina                        | 21 (42.0)                  | 30 (50.8)                  | 51 (46.8)        | 10 (26.3)                  | 26 (44.8)                   | 36 (37.5)       | 0.70                | 0.40 | 1.96             | 0.16   | 3.38              | 0.07     |
| Convulsões na infância                 | 5 (10.0)                   | 3 (5.1)                    | 8 (7.3)          | 2 (5.3)                    | 1 (1.7)                     | 3 (3.1)         | 0.08                | 0.77 | 1.50             | 0.22   | 1.72              | 0.19     |
| Traumas na cabeça                      | 9 (18.0)                   | 15 (25.4)                  | 24 (22.0)        | 4 (10.5)                   | 5 (8.6)                     | 9 (9.4)         | 0.60                | 0.44 | 5.88             | 0.015* | 0.37              | 0.54     |
| Fraturas ósseas                        | 31 (62.0)                  | 39 (66.1)                  | 70 (64.2)        | 13 (34.2)                  | 21 (36.2)                   | 34 (35.4)       | 0.02                | 0.88 | 16.59            | 0.001* | 0.21              | 0.64     |
| <b>PROBLEMAS ESCOLARES</b>             |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |          |
| Repetências                            | 36 (72.0)                  | 39 (66.1)                  | 75 (68.8)        | 22 (57.9)                  | 37 (63.8)                   | 59 (61.4)       | 0.77                | 0.38 | 1.20             | 0.27   | 0.00              | 0.94     |
| Suspensões                             | 12 (24.0)                  | 33 (55.9)                  | 45 (41.3)        | 6 (15.8)                   | 16 (27.6)                   | 22 (22.9)       | 1.01                | 0.32 | 9.25             | 0.002* | 11.64             | 0.001*   |
| Expulsões                              | 3 (6.0)                    | 13 (22)                    | 16 (14.7)        | 2 (5.3)                    | 4 (6.9)                     | 6 (6.2)         | 1.15                | 0.28 | 4.13             | 0.04*  | 4.36              | 0.04*    |
| <b>PROBLEMAS SOCIAIS</b>               |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |          |
| Problemas com autoridades e disciplina | 20 (40.0)                  | 34 (57.6)                  | 54 (49.5)        | 6 (15.8)                   | 33 (56.9)                   | 39 (40.6)       | 3.64                | 0.06 | 2.53             | 0.11   | 15.83             | <0.0001* |
| Problemas com a lei e polícia          | 10 (20.0)                  | 15 (25.4)                  | 25 (22.9)        | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                     | 0 (0.0)         | 0.00                | 0.99 | 0.13             | 0.72   | 0.45              | 0.50     |
| Acidentes automobilísticos             | 22 (44.0)                  | 32 (54.2)                  | 54 (49.5)        | 12 (31.6)                  | 19 (32.8)                   | 31 (32.3)       | 0.36                | 0.55 | 6.44             | 0.01*  | 0.78              | 0.38     |

Para variáveis binárias mostramos os valores de w (qui-quadrado Wald) e para variáveis contínuas valores de t.

\*  $p < 0.05$

TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

**Tabela 2** Medidas de severidade em homens e mulheres adultos por subtipo

| MEDIDAS DE SEVERIDADE                | Homens                     |                            |                  | Mulheres                   |                             |                 | Análise Estatística |      |                  |        |                   |         |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|------|------------------|--------|-------------------|---------|
|                                      | Desatento<br>(n=50, 45.9%) | Combinado<br>(n=59, 54.1%) | Total<br>(n=109) | Desatento<br>(n=38, 39.6%) | Combinado<br>(n= 58, 60.4%) | Total<br>(n=96) | Interação           |      | Efeito do gênero |        | Efeito do subtipo |         |
|                                      | Média (±DP)                | Média (±DP)                | Média (±DP)      | Média (±DP)                | Média (±DP)                 | Média (±DP)     | t                   | p    | t                | p      | t                 | p       |
| ESCORES SNAP                         |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |         |
| Desatenção                           | 1.68 (0,57)                | 1.80 (0,59)                | 1.74 (0,58)      | 1.91 (0,43)                | 1.89 (0,57)                 | 1.90 (0,50)     | 0.96                | 0.34 | -1.91            | 0.06   | 0,71              | 0.48    |
| Hiperatividade                       | 0.91(0,55)                 | 1.77 (0,51)                | 1.34 (0,55)      | 0.92 (0,56)                | 1.73 (0,58)                 | 1,32 (0,57)     | 0.31                | 0.76 | 0.23             | 0.82   | 10.80             | <0.001* |
| Impulsividade                        | 0.94 (0,69)                | 1.87 (0,58)                | 1.40 (0,63)      | 1.10 (0,78)                | 2.03 (0,63)                 | 1.56 (0,70)     | -0.00               | 0.99 | -1.73            | 0.09   | 9.76              | <0.001* |
| TOD                                  | 0.73 (0,54)                | 1.16 (0,56)                | 0.94 (0,55)      | 0.68 (0,48)                | 1.13 (0,60)                 | 0.90 (0,54)     | -0.16               | 0.87 | 0.47             | 0.64   | 5.61              | <0.001* |
| Total                                | 1.12 (0,44)                | 1.59 (0,46)                | 1.35 (0,45)      | 1.19 (0,36)                | 1.60 (0,49)                 | 1.39 (0,42)     | 0.48                | 0.63 | -0.54            | 0.59   | 7.03              | <0.001* |
| ÁREAS PROBLEMÁTICAS BARKLEY e MURPHY |                            |                            |                  |                            |                             |                 |                     |      |                  |        |                   |         |
| Auto-avaliação últimos 6 meses       | 1.42 (0,55)                | 1.73 (0,56)                | 1.58 (0,57)      | 1.87 (0,51)                | 1.88 (0,61)                 | 1.85 (0,59)     | 1.83                | 0.07 | -3.36            | 0.001* | 2.06              | 0.04*   |
| Auto-avaliação infância              | 1.10 (0,53)                | 1.30 (0,56)                | 1.22 (0,58)      | 1.13 (0,52)                | 1.35 (0,61)                 | 1.27 (0,59)     | -0.12               | 0.90 | -0.53            | 0.60   | 2.60              | 0.01*   |

\*  $p < 0.05$ 

TOD = Transtorno Opositor Desafiante

**Tabela 3** Diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida em homens e mulheres adultos por subtipo

|   | Homens        |               |              | Mulheres      |                |              | Análise Estatística |      |                  |                     |                   |                    |
|---|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------------|------|------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
|   | Desatento     | Combinado     | Total        | Desatento     | Combinado      | Total        | Interação           |      | Efeito do gênero |                     | Efeito do subtipo |                    |
|   | (n=50, 45.9%) | (n=59, 54.1%) | (n=109)      | (n=38, 39.6%) | (n= 58, 60.4%) | (n=96)       | w                   | p    | w                | p                   | w                 | p                  |
| <b>COMORBIDADES AO LONGO DA VIDA</b>                | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b> |                     |      |                  |                     |                   |                    |
| Alguma comorbidade                                  | 29 (58.0)     | 43 (72.9)     | 72 (66.0)    | 29 (76.3)     | 45 (77.6)      | 74 (77.0)    | 0.79                | 0.37 | 2.86             | 0.91                | 1.70              | 0.19               |
| Depressão maior                                     | 11 (22.0)     | 10 (16.9)     | 21 (19.2)    | 13 (34.2)     | 16 (27.6)      | 29 (30.2)    | 0.00                | 0.98 | 3.49             | 0.06                | 0.92              | 0.34               |
| Transtorno bipolar (I e II)                         | 6 (12.0)      | 8 (13.6)      | 14 (12.8)    | 4 (10.5)      | 11 (19)        | 15 (15.6)    | 0.41                | 0.52 | 2.59             | 0.61                | 0.91              | 0.34               |
| Transtorno de ansiedade múltiplo (>2)               | 6 (12.0)      | 5 (8.5)       | 11 (18.6)    | 8 (21)        | 14 (24.1)      | 22 (22.9)    | 0.07                | 0.79 | 5.30             | 0.02 <sup>*</sup>   | 0.00              | 0.97               |
| Transtorno de pânico                                | 2 (4.0)       | 4 (6.8)       | 6 (5.5)      | 2 (5.3)       | 8 (13.8)       | 10 (10.4)    | 0.17                | 0.68 | 1.45             | 0.23                | 1.97              | 0.16               |
| Agorafobia  | 0 (0.0)       | 1 (1.7)       | 1 (0.9)      | 0 (0.0)       | 3 (5.2)        | 3 (3.1)      | 0.00                | 0.99 | 0.97             | 0.32                | 0.03              | 0.85               |
| Fobia social  | 9 (18.0)      | 7 (11.9)      | 16 (14.6)    | 10 (26.3)     | 9 (15.5)       | 19 (19.8)    | 0.05                | 0.81 | 1.14             | 0.28                | 2.40              | 0.12               |
| TOC   | 4 (8.0)       | 2 (3.5)       | 6 (5.5)      | 3 (7.9)       | 2 (3.4)        | 5 (5.2)      | 0.00                | 0.98 | 0.00             | 0.99                | 1.92              | 0.17               |
| TAG   | 5 (10.0)      | 9 (15.3)      | 14 (12.8)    | 9 (27.3)      | 14 (24.1)      | 23 (23.9)    | 0.35                | 0.55 | 4.00             | 0.04 <sup>*</sup>   | 0.32              | 0.57               |
| TSPT  | 0 (0.0)       | 1 (1.7)       | 1 (0.9)      | 2 (5.3)       | 0 (0)          | 2 (2.1)      | 0.04                | 0.84 | 0.53             | 0.47                | 0.72              | 0.40               |
| Algum transtorno por uso de substância <sup>a</sup> | 15 (30.0)     | 20 (33.9)     | 35 (32.1)    | 3 (7.9)       | 5 (8.6)        | 8 (8.3)      | 0.01                | 0.92 | 15.37            | <0.001 <sup>*</sup> | 0.20              | 0.66               |
| Dependência ao álcool                               | 6 (12.0)      | 11 (18.6)     | 17 (15.6)    | 1 (2.6)       | 2 (3.4)        | 3 (3.1)      | 0.03                | 0.86 | 7.61             | 0.006 <sup>*</sup>  | 0.91              | 0.34               |
| Abuso de álcool                                     | 7 (14.0)      | 5 (8.5)       | 12 (11.0)    | 0 (0.0)       | 3 (5.2)        | 3 (3.1)      | 0.09                | 0.77 | 4.08             | 0.04 <sup>*</sup>   | 0.03              | 0.87               |
| Dependência de drogas <sup>b</sup>                  | 3 (6.0)       | 9 (15.3)      | 12 (11.0)    | 2 (5.3)       | 3 (5.2)        | 5 (5.2)      | 0.82                | 0.37 | 2.39             | 0.12                | 1.58              | 0.21               |
| Abuso de drogas <sup>b</sup>                        | 3 (6.0)       | 4 (6.8)       | 7 (6.4)      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)        | 0 (0.0)      | 0.00                | 0.99 | 0.09             | 0.76                | 0.03              | 0.87               |
| TOD   | 19 (38.0)     | 27 (45.8)     | 46 (42.2)    | 16 (42.1)     | 29 (50.0)      | 45 (46.9)    | 0.00                | 0.99 | 0.36             | 0.55                | 1.24              | 0.26               |
| Transtorno de conduta na infância                   | 8 (16.0)      | 20 (33.9)     | 28 (25.6)    | 3 (7.9)       | 14 (24.1)      | 17 (15.5)    | 0.18                | 0.67 | 2.34             | 0.13                | 7.96              | 0.005 <sup>*</sup> |

<sup>\*</sup> $p < 0.05$

<sup>a</sup> dependência ou abuso de álcool e/ou drogas

<sup>b</sup> outra que não álcool

TOC = Transtorno obsessivo compulsivo; TAG = Transtorno de ansiedade generalizada; TSPT = Transtorno de stress pós-traumático; TOD = Transtorno opositor desafiante

**Tabela 4** Diagnóstico psiquiátrico atual em homens e mulheres adultos por subtipo

|   | Homens        |               |              | Mulheres      |                |              | Análise Estatística |      |                  |                    |                   |                   |
|---|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------------|------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|   | Desatento     | Combinado     | Total        | Desatento     | Combinado      | Total        | Interação           |      | Efeito do gênero |                    | Efeito do subtipo |                   |
|   | (n=50, 45.9%) | (n=59, 54.1%) | (n=109)      | (n=38, 39.6%) | (n= 58, 60.4%) | (n=96)       | w                   | p    | w                | p                  | w                 | p                 |
| <b>COMORBIDADES ATUAIS</b>                          | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b> |                     |      |                  |                    |                   |                   |
| Episódio depressivo maior                           | 7 (14.0)      | 11 (18.6)     | 18 (16.5)    | 10 (26.3)     | 15 (25.9)      | 25 (26.0)    | 0.26                | 0.61 | 2.66             | 0.10               | 0.16              | 0.69              |
| Distímia  | 3 (6.0)       | 3 (5.1)       | 6 (5.5)      | 4 (10.5)      | 6 (10.3)       | 10 (10.4)    | 0.02                | 0.87 | 1.68             | 0.19               | 0.02              | 0.88              |
| Transtorno bipolarr (I e II)                        | 0 (0.0)       | 1 (1.7)       | 1 (0.9)      | 1 (2.6)       | 1 (1.7)        | 2 (2.1)      | 0.04                | 0.84 | 0.43             | 0.51               | 0.09              | 0.77              |
| Transtorno de ansiedade múltiplo (>2)               | 4 (8.0)       | 3 (5.1)       | 7 (6.4)      | 6 (15.8)      | 8 (13.8)       | 14 (14.6)    | 0.11                | 0.74 | 3.64             | 0.06               | 0.34              | 0.56              |
| Transtorno de pânico                                | 1 (2.0)       | 3 (5.1)       | 4 (3.7)      | 2 (5.3)       | 6 (10.3)       | 8 (8.3)      | 0.03                | 0.87 | 1.72             | 0.20               | 1.41              | 0.23              |
| Agorafobia  | 0 (0.0)       | 2 (3.4)       | 2 (1.8)      | 2 (5.3)       | 2 (3.4)        | 4 (4.2)      | 0.05                | 0.83 | 0.87             | 0.35               | 0.18              | 0.67              |
| Fobia social  | 7 (14.0)      | 3 (5.1)       | 10 (9.2)     | 7 (18.4)      | 7 (12.1)       | 14 (14.6)    | 0.44                | 0.51 | 1.70             | 0.19               | 2.84              | 0.09              |
| Fobia específica                                    | 1 (2.0)       | 1 (1.7)       | 2 (1.8)      | 1 (2.6)       | 8 (13.8)       | 9 (9.4)      | 1.18                | 0.28 | 4.35             | 0.04 <sup>*</sup>  | 2.28              | 0.13              |
| TOC   | 3 (6.0)       | 0 (0.0)       | 3 (2.7)      | 3 (7.9)       | 0 (0.0)        | 3 (3.1)      | 0.00                | 0.99 | 0.12             | 0.73               | 0.05              | 0.82              |
| TAG   | 5 (10.0)      | 6 (10.2)      | 11 (10.1)    | 9 (23.7)      | 12 (20.7)      | 21 (21.9)    | 0.06                | 0.81 | 5.20             | 0.02 <sup>*</sup>  | 0.06              | 0.80              |
| Algum transtorno por uso de substância <sup>a</sup> | 8 (16.0)      | 9 (15.3)      | 17 (15.6)    | 1 (2.6)       | 2 (3.4)        | 3 (3.1)      | 0.06                | 0.80 | 7.34             | 0.007 <sup>*</sup> | 0.00              | 0.99              |
| Dependência ao álcool                               | 3 (6.0)       | 2 (3.4)       | 5 (4.6)      | 1 (2.6)       | 0 (0.0)        | 1 (0.9)      | 0.04                | 0.84 | 1.76             | 0.18               | 1.13              | 0.29              |
| Abuso de álcool                                     | 5 (10.0)      | 5 (8.5)       | 10 (9.2)     | 0 (0.0)       | 1 (1.7)        | 1 (0.9)      | 0.06                | 0.81 | 4.55             | 0.03 <sup>*</sup>  | 0.00              | 0.99              |
| Dependência de drogas <sup>b</sup>                  | 1 (2.0)       | 5 (8.5)       | 6 (5.5)      | 0 (0.0)       | 1 (1.7)        | 1 (0.9)      | 0.03                | 0.86 | 2.73             | 0.10               | 2.29              | 0.13              |
| Abuso de drogas <sup>b</sup>                        | 2 (4.0)       | 3 (5.1)       | 5 (4.6)      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)        | 0 (0.0)      | 0.00                | 0.99 | 0.04             | 0.84               | 0.07              | 0.79              |
| TOD   | 8 (16.0)      | 17 (28.8)     | 25 (22.9)    | 7 (18.4)      | 22 (37.9)      | 29 (30.2)    | 0.12                | 0.73 | 1.06             | 0.30               | 6.37              | 0.01 <sup>*</sup> |
| Personalidade anti-social                           | 4 (8.0)       | 10 (16.9)     | 14 (12.8)    | 0 (0.0)       | 3 (5.2)        | 3 (3.1)      | 0.06                | 0.81 | 5.93             | 0.01 <sup>*</sup>  | 3.26              | 0.07              |

\*  $p < 0.05$ <sup>a</sup> dependência ou abuso de álcool/drogas<sup>b</sup> outra que não álcool

TOC = Transtorno obsessivo compulsivo; TAG = Transtorno de ansiedade generalizada; TOD = Transtorno opositor desafiante.

**9 - ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS**  
**(ESTUDO 3)**

**The serotonin transporter gene is associated with the severity of  
inattention and novelty seeking in adults with ADHD**

Eugenio H. Grevet <sup>1</sup>, Francine Z. C. Marques<sup>1,3</sup>, Carlos A. I. Salgado <sup>1</sup>, Aline G. Fischer <sup>1</sup>, Katiane Kalil <sup>1</sup>, Marcelo M. Victor <sup>1</sup>, Christiane R. Garcia <sup>1</sup>, Nyvia O. Sousa <sup>1</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>1,2</sup> and Claiton H. D. Bau<sup>1,3</sup>

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

(2) Department of Psychiatry, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

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

Running title: **5-HTTLPR and adult ADHD**

Correspondence to Eugenio Horacio Grevet, Av. Taquara 586/606, CEP 90460-210, Petrópolis, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel and Fax: (55) 51 3321 2349  
E-mail: grevet@terra.com.br

Funding sources: CNPq, CAPES, FIFE-HCPA, PRONEX, FAPERGS

**Abstract**

The serotonin transporter gene (5-HTT; SLC6A4) is one of the most studied genes in neuropsychiatric genetics, being associated with several diagnoses and traits. The role of 5-HTT in different psychiatric disorders and behavior characteristics suggests that its variation may influence the comorbidity pattern and the severity of attention deficit/hyperactive disorder (ADHD). The present study tested for possible associations between the 5-HTTLPR control region polymorphism with ADHD, including subtypes, severity, temperament measurements and psychiatric comorbidities. The polymorphic site was genotyped in 270 adult patients with ADHD and 218 controls, all of them Brazilians of European descent. A comprehensive diagnostic interview identified ADHD related characteristics, including severity, subtypes and comorbid disorders. Temperament was evaluated with the Temperament and Character Inventory (TCI). The 5-HTTLPR polymorphism was not associated with ADHD or comorbid disorders. However, carriers of the s allele had higher inattention and novelty seeking scores. These results are consistent with the spectrum of phenotypes related to the 5-HTTLPR polymorphism and suggest that this gene may regulate symptom dimensions of ADHD and other related behavioral phenotypes.

**Key Words:** personality, serotonin, inattention, temperament, severity

## Introduction

There is a large amount of evidence supporting the association between the serotonin transporter gene (5-HTT; SLC6A4) and some psychiatric disorders and phenotypes (Anguelova et al 2003a). In addition, ADHD is one of the most heritable psychiatric disorders with 76% of its clinical presentation explained by genetic influence (Faraone et al. 2005).

Neurotransmission mediated by serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) contributes to many physiologic functions (Lesch *et al.*, 1996). The 5-HTT gene (SLC6A4) is located on chromosome 17q11.1-q12 (Ramamoorthy *et al.*, 1993), comprising 14 exons spanning ~35kb (Lesch *et al.*, 1994; Bengel *et al.*, 1997). The transcriptional control region polymorphism (5-HTTLPR) is located ~1kb upstream of the 5-HTT gene transcription initiation site and is composed of 16 tandem repeat elements of 20 to 23 base pairs (bp) (Heils *et al.*, 1996). A common deletion/insertion polymorphism has been described in this region. The long and short variants have 528 bp (L allele) and 484 bp (S allele), with the deletion extending from bp -1255 to bp -1212 (Heils *et al.*, 1996). The effects of the 5-HTTLPR polymorphism variability on functional gene expression were determined studying the relationships between 5-HTTLPR genotype, 5-HTT gene transcription, and 5-HT uptake activity in human lymphoblastoid cell lines. Lymphoblasts homozygous for the L form of the 5-HTTLPR produced twice higher concentrations of 5-HTT mRNA than did cells containing one or two copies of the S form (Lesch *et al.*, 1996; Collier *et al.*, 1996).

Meta-analyses supported a role of the S allele in the predisposition to bipolar disorder (Anguelova *et al.*, 2003a), suicide (Anguelova *et al.*, 2003b; Lin and Tsai, 2004) and trait anxiety (Sen *et al.*, 2004; Schinka *et al.*, 2004). Caspi

*et al.* (2003) showed a gene-environment interaction involving the S allele of 5-HTTLPR and life events in the severity of depression.

Several association studies, with families (Manor *et al.*, 2001; Kent *et al.*, 2002; Langley *et al.*, 2003) or case – control (Beitchman *et al.*, 2003; Curran *et al.*, 2005; Lakatos *et al.*, 2003; Seeger *et al.*, 2004; Zoroglu *et al.*, 2002) reported an association the 5-HTTLPR and ADHD in children samples. There are also negative findings, but the overall results of research with child ADHD suggest an odds ratio for the long allele (the opposite of that found in other disorders) of 1.31 (95% CI 1.09 –1.59) (review in Faraone *et al.*, 2005).

Despite several similarities in the clinical presentation and treatment response (Biederman *et al.*, 2004; Dulcan, 1997), adult ADHD present significant differences when compared with child ADHD (McGough and Barkley, 2004). The clinical samples of children have a higher proportion of boys of the combined subtype (Biederman *et al.*, 2002), while adult samples have a similar distribution for gender and subtypes (Murphy and Barkley, 1996; Millstein *et al.*, 1997). The reason for those differences might be related to sample sources and referral reasons (Biederman *et al.*, 2004; Gaub and Carlson, 1997).

There are no association studies with the 5-HTTLPR polymorphism in large adult ADHD samples. Some studies (Cadoret *et al.*, 2003; Retz *et al.*, 2004) evaluated ADHD symptoms in adult samples of individuals with violent behavior. Differently from children with ADHD, Retz *et al.* (2004) found a significant excess of the short (S) allele and the S/S genotype in patients characterized by recurrent and overt physical violent behavior and ADHD, but without a diagnosis of personality disorder. Cadoret *et al.* (2003) observed in a sample of adult adoptees that male individuals with the short variant were more

likely to have higher symptom counts for conduct disorder, aggressivity, and ADHD. In contrast, among females, the short variant (SS, SL) was associated with lower levels of such behavior. Wodarz et al. (2004) and Johann et al. (2003) failed to detect association between the 5-HTTLPR and alcoholism with comorbid ADHD.

The aim of the present study is to investigate the association between the 5-HTTLPR polymorphism and ADHD in a large sample of adult ADHD patients.

## **Methods**

### *Sample*

Two hundred and seventy adult ADHD patients of European descent comprised the initial sample. They were evaluated in the adult ADHD outpatient clinic of the Clinical Hospital of Porto Alegre (a major teaching hospital) from September 2002 to June 2005. The exclusion criteria were evidence of clinically significant neurological diseases and current or past history of psychosis and IQ  $\leq 70$  (Kaplan et al. 1991).

The control group for allele and genotype frequencies is composed of 236 European Brazilian blood donor males assessed in a blood bank. The control sample was in principle designed to be non-screened, representative of the gene frequencies in Porto Alegre. It was therefore not interviewed for psychiatric diagnoses. The expected frequency of ADHD in this group is the same as in the general population.

### *Diagnostic process*

The diagnostic procedures for ADHD and ODD followed the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association 1994) using the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante et al. 1995). The only adaptation to adulthood symptoms (Grevet et al. 2005) was the adjustment of the criterion for onset of symptoms to age 12 or earlier as reported by others (Murphy and Barkley 1996; Murphy et al. 2002). The considerations of Applegate et al. (1997) on the age of onset of problems based on DSM-IV field trials were followed. Current and lifetime psychiatric comorbidities were assessed using SCID-IV-R (First et al. 1998). The M.I.N.I (Sheehan et al. 1998) was applied to the diagnoses of conduct and anti-social personality disorders. The severity of current ADHD and ODD symptoms were assessed by the SNAP-IV Rating Scale (Swanson 1992).

Temperament dimensions (novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence) were evaluated using the temperament and character inventory (TCI) (Cloninger et al., 1993; Cloninger et al., 1994).

The severity measurements were not evaluated in one individual and the TCI scores in 4 individuals, decreasing the final sample sizes for these analyses to 269 and 266, respectively. All individuals sampled (patients and controls) signed an informed consent approved by the Ethics Committees of the Hospital and the Federal University of Rio Grande do Sul.

### *Laboratory Methods*

The DNA was extracted (Lahiri and Nurnberger, 1991), and the polymorphic region 5-HTTLPR was amplified using the polymerase chain reaction (PCR) adapted from Seeger *et al.* (2001) and Manor *et al.* (2001). The PCR products

were analyzed on 2.5% agarose gel stained with ethidium bromide. The PCR amplification of the 5-HTT promoter resulted in a 484-bp PCR product for the S allele and a 528-bp PCR product for the L allele (Heils *et al.*, 1996).

### *Statistical analysis*

Allele frequencies were estimated by gene counting. The genotype and allele frequency comparisons between ADHD patients (including subgroups) and controls were performed with the chi-square test. The association with the presence of comorbidities with considerable frequency in our sample was also tested by chi-square (nicotine and alcohol dependence, conduct disorder, major depressive disorder, any bipolar disorder and multiple (>2) anxiety disorders). Continuous variables (SNAP and TCI scores) were analyzed by ANOVA. Considering the prior evidence from gene expression studies indicating that L/S and S/S genotypes are not distinguishable biochemically, we also compared the L/L genotype with the combined group of L/S plus S/S (Lesch *et al.*, 1996).

### **Results**

Genotype and allele frequencies of 5-HTTLPR polymorphism in patients and controls are presented in Table 1. Both samples are in Hardy-Weinberg equilibrium (control subjects:  $\chi^2 = 0.003$ ; P = NS; patients:  $\chi^2 = 3.2$ ; P = NS). The frequencies of the 5-HTTLPR genotypes and alleles among patients and controls did not differ (Table 1). The S allele frequency in our control sample (44.5%) was similar to those reported in other European derived control groups, varying from 29% (Hammoumi *et al.*, 1999) to 46% (Preuss *et al.*, 2000).

ADHD subjects with the SS or SL genotypes presented higher SNAP-IV inattention scores ( $F= 6.10$ ;  $P= 0.01$ ) (Table 2). There were no differences in the hyperactivity, impulsivity, ODD and total scores. The 5-HTTLPR genotypes and alleles did not differ in any of the comorbidities evaluated (Table 3).

The association between the 5-HTTLPR polymorphism and temperament dimensions in ADHD patients is described in Table 4. Carriers of the S allele presented higher novelty seeking scores ( $F= 6.20$ ;  $P = 0.01$ ) (Table 4).

## Discussion

In the present sample, ADHD patients and controls did not differ on 5-HTTLPR genotype and allele frequencies. However, SNAP inattention and TCI novelty seeking scores were higher among carriers of the S allele.

Up to now, results of the HTTLPR polymorphism in child ADHD have been controversial, but several studies suggested a weak effect of the L allele (Beitchman et al., 2003; Curran et al., 2005; Kent et al., 2002; Langley et al., 2003; Lakatos et al., 2003; Manor et al., 2001; Seeger et al., 2004; Zoroglu et al., 2002). The present association with ADHD severity is in the opposite direction of these reports in children samples. However, the association of the S allele with inattention and novelty seeking is plausible in an adult psychiatric sample considering the overall association findings of this allele in psychiatric disorders, namely bipolar disorder (Anguelova et al., 2003a), suicide behavior (Anguelova et al., 2003b; Lin and Tsai, 2004) and trait anxiety (Sen et al., 2004; Schinka et al., 2004). Two studies demonstrated an association of the S allele and comorbid ADHD in violent adult patients (Cadoret et al., 2003; Retz et al.,

2004). Kremer et al. (2005) found an association between the presence of the S allele and higher scores of novelty seeking.

Interestingly, the traits associated with the S allele in the present study are also associated with bipolar disorder, which is consistently associated the S allele (Anguelova *et al.*, 2003a). A recent epidemiologic study (Kessler et al., 2005) showed that bipolar disorder and ADHD are in the same cluster of highly comorbid psychiatric disorders. Novelty seeking was reported to be higher in bipolar disorder patients (Tillman et al., 2003; Young et al., 1995). Moreover, attentional dysfunction has been associated with bipolar illness (Najt et al., 2005).

An alternative interpretation of these findings would consider the natural history of ADHD. While hyperactivity and impulsivity tend to decrease over time, inattention tends to persist (Biederman et al., 2000; Hill and Schoene, 1996). The HTTLPR polymorphism was shown to interact with environmental stressors to predict depressive symptoms (Caspi, 2003; Kendler, 2005). Carriers of the S allele could manifest higher ADHD severity in adulthood if this gene X environment interaction is present in ADHD symptoms. These developmental effects could explain the discrepant findings obtained in child and adult samples regarding the HTTLPR.

The present results should be considered together with sample characteristics. The study group is composed solely of Brazilians of European descent. In a multifactorial disorder like ADHD, it is possible that the same association might not be found in a different culture or ethnic group. However, the clinical presentation of adult ADHD in Brazil is similar to other published samples (Grevet et al., in press). Although the present sample size is among

the largest in the adult ADHD literature, the cell sizes for the comorbidity analyses are sometimes low. This limitation might explain why we could not detect an association between the S allele and the comorbidity with bipolar or anxiety disorders.

These analyses should be replicated in independent samples of adult ADHD patients to confirm the role of the S allele in inattention severity and novelty seeking. If replicated, these results would suggest that the behavior phenotype associated with the lower expression of the serotonin transporter includes the severity of adult ADHD.

### **Acknowledgements**

Thanks are due to the following Brazilian funding agencies: The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS), the Fund for the Support of Research of the Clinical Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA). Luciana Nerung helped in data collection of ADHD patients.

## References

- American psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. APA Washington DC
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003a) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 7:574-91
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003b) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 8:646-53
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D (1997) Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211-21
- Beitchman JH, Davidge KM, Kennedy JL, Atkinson L, Lee V, Shapiro S, Douglas L (2003) The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1008:248-51
- Bengel D, Heils A, Petri S, Seemann M, Glatz K, Andrews A, Murphy DL, Lesch KP (1997) Gene structure and 5'-flanking regulatory region of the murine serotonin transporter. *Mol Brain Res* 44:286-92
- Biederman J (2004) Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 3):3-7
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816-8

- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36-42
- Cadore R, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, Philibert R (2003) Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 44(2):88-101
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301(5631):386-9
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic D M, Wetzel RD (1994) The temperament and character inventory (TCI). A guide to its development and use. St.Louis,MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry* 50, 975–990
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1:453-60
- Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P, Sham P (2005) The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134(1):42-

- Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:85-121
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1313-23
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute New York
- Gaub M, Carlson CL (1997) Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1036-45
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Kalil K, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press.
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307-10
- Hammoumi S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Benard JY, Husson M, Ferrand JP, Martin JP, Daoust M (1999) Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol* 17:107-12

- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66:2621-4
- Hill JC, Schoener EP (1996) Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1143–6
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2002) Censo Demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE
- Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 27(10):1527-34
- Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991) WAIS-R: Manual. Psychological Corporation San Antonio
- Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7(8):908-12
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27
- Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, Heresco-Levy U, Elizur Y, Ebstein RP (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 162(5):924-30

- Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, Heresco-Levy U, Elizur Y, Ebstein RP (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 162(5):924-30
- Lahiri DK, Nurnberger JI Jr (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444
- Lakatos K, Nemoda Z, Birkas E, Ronai Z, Kovacs E, Ney K, Toth I, Sasvari-Szekely M, Gervai J (2003) Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Mol Psychiatry* 8(1):90-7
- Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A (2003) No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 13(2):107-10
- Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. (1994) Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95:157-62
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 272:1527-31
- Lin P, Tsai G (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 55:1023–1030

- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M (2001) Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105:91-5
- McGough JJ, Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 161:1948-56
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo
- Murphy K and Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 37:393-401
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T (2002) Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 190:147-157
- Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, Villarreal V, Bowden C, Soares JC (2005) Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 379(2):122-6
- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, de Jonge S, Kruger M, Bondy B (2000) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [3H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry Res* 96:51-61
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human

serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2542-6

Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M (2004) Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 22(3):415-25

Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M (2002) Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 319(3):133-6

Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N (2004) A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 9:197-202

Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6:235-8

Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6(2):235-8

Sen S, Burmeister M, Ghosh D (2004) Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet* 127:85-9

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The mini-international neuropsychiatric interview

(M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl) 20:22-33

Swanson JM (1992) *School-based assessments and interventions for add students*. KC Publishing Irvine

Tillman R, Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L (2003) Temperament and character factors in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(4):531-43

Wodarz N, Lange K, Laufkotter R, Johann M (2004) ADHD and alcohol dependence: a common genetic predisposition? *Psychiatr Prax* 31 (Suppl 1):S111-3

Young LT, Bagby RM, Cooke RG, Parker JD, Levitt AJ, Joffe RT (1995) A comparison of Tridimensional Personality Questionnaire dimensions in bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res* 58(2):139-43

Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H (2002) Significance of serotonin transporter gene 5- HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45(4):176-81

**Table 1** Genotype and allele frequency of the 5-HTTLPR polymorphism in ADHD subjects and controls

|                      | <i>5-HTTLPR Genotype</i> |      |     |      |    |      | <i>Allele frequency</i> |      |     |      |
|----------------------|--------------------------|------|-----|------|----|------|-------------------------|------|-----|------|
|                      | SS                       |      | SL  |      | LL |      | S                       |      | L   |      |
|                      | N                        | %    | n   | %    | n  | %    | n                       | %    | n   | %    |
| ADHD (n=270)         | 55                       | 20,4 | 152 | 56,3 | 63 | 23,3 | 262                     | 48,5 | 278 | 51,5 |
| Inattentives (n=106) | 19                       | 17,9 | 63  | 59,4 | 24 | 22,6 | 101                     | 47,6 | 111 | 52,3 |
| Hyperactives (n=18)  | 2                        | 11,1 | 11  | 61,1 | 5  | 27,8 | 15                      | 41,6 | 21  | 58,3 |
| Combined (n=146)     | 34                       | 23,3 | 78  | 53,4 | 34 | 23,3 | 146                     | 50,0 | 146 | 50,0 |
| Controls (n=236)     | 41                       | 17,4 | 128 | 54,2 | 67 | 28,4 | 210                     | 44,5 | 262 | 55,5 |

Genotypes -  $\chi^2 = 4.39$ ; P = 0.62

Alleles -  $\chi^2 = 2.64$  ; P = 0.45

**Table 2** Severity measures and 5-HTTLPR genotypes

| SEVERITY MEASURES | 5-HTTLPR Genotype                       |  |   | Statistical analysis |       |
|-------------------|---|--|---|----------------------|-------|
|                   | SS<br>(n=55, 20.4%)<br>Mean ( $\pm$ SD) | SL<br>(n=151, 56.1%)<br>Mean ( $\pm$ SD) | LL<br>(n=63, 23.4%)<br>Mean ( $\pm$ SD) | F                    | P     |
| SNAP SCORES       |   |  |   |                      |       |
| Inattention       | 1.79 (0,57)                             | 1.87 (0,53)                              | 1.65 (0.62)                             | 3.50                 | 0.03* |
| Hyperactivity     | 1.44 (0,61)                             | 1.52 (0,74)                              | 1.42 (0.76)                             | 0.58                 | 0.56  |
| Impulsivity       | 1.63 (0,81)                             | 1.60 (0, 89)                             | 1.46 (0.85)                             | 0.68                 | 0.51  |
| ODD               | 0.94 (0,54)                             | 0.95 (0,56)                              | 0.91 (0.56)                             | 0.12                 | 0.88  |
| Total             | 1.41 (0,47)                             | 1.47 (0,48)                              | 1.34 (0.54)                             | 1.48                 | 0.23  |

\*The SL and LL genotype groups differ in the Tukey post-hoc differences

SS+SL X LL: F= 6.10; P = 0.01

ODD = oppositional defiant disorder.

**Table 3** Presence of comorbidities and genotype and allele frequencies of the 5-HTTLPR polymorphism in ADHD subjects

| <i>Comorbidities</i>            | <i>5-HTTLPR Genotype</i> |      |     |      |    |      | <i>Allele frequency</i> |      |     |      | <i>Genotypes</i> |      | <i>Alleles</i> |      |
|---------------------------------|--------------------------|------|-----|------|----|------|-------------------------|------|-----|------|------------------|------|----------------|------|
|                                 | SS                       |      | SL  |      | LL |      | S                       |      | L   |      | $\chi^2$         | P    | $\chi^2$       | P    |
|                                 | n                        | %    | n   | %    | n  | %    | n                       | %    | n   | %    |                  |      |                |      |
| Nicotine use                    |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 3.63             | 0.16 | 0.79           | 0.37 |
| Yes (n= 123)                    | 31                       | 25.2 | 63  | 51.2 | 29 | 23.6 | 125                     | 0.51 | 121 | 0.49 |                  |      |                |      |
| No (n= 147)                     | 24                       | 16.3 | 89  | 60.5 | 34 | 23.1 | 137                     | 0.47 | 157 | 0.53 |                  |      |                |      |
| Conduct disorder (lifetime)     |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 1.99             | 0.37 | 1.19           | 0.27 |
| Yes (n= 60)                     | 16                       | 26.7 | 32  | 53.3 | 12 | 20.0 | 64                      | 0.53 | 56  | 0.47 |                  |      |                |      |
| No (n= 210)                     | 39                       | 18.6 | 120 | 57.1 | 51 | 24.3 | 198                     | 0.47 | 222 | 0.53 |                  |      |                |      |
| Alcohol dependence              |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 2.54             | 0.28 | 1.66           | 0.20 |
| Yes (n= 29)                     | 4                        | 13.8 | 15  | 51.7 | 10 | 34.5 | 23                      | 0.40 | 35  | 0.60 |                  |      |                |      |
| No (n= 241)                     | 51                       | 21.2 | 137 | 56.8 | 53 | 22.0 | 239                     | 0.49 | 243 | 0.51 |                  |      |                |      |
| Major depressive disorder       |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 0.67             | 0.72 | 0.01           | 0.93 |
| Yes (n= 69)                     | 15                       | 21.7 | 36  | 52.2 | 18 | 26.1 | 66                      | 0.48 | 72  | 0.52 |                  |      |                |      |
| No (n= 201)                     | 40                       | 19.9 | 116 | 57.7 | 45 | 22.4 | 196                     | 0.49 | 206 | 0.51 |                  |      |                |      |
| Any bipolar disorder            |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 1.45             | 0.48 | 0.92           | 0.34 |
| Yes (n= 49)                     | 13                       | 26.5 | 26  | 53.1 | 10 | 20.4 | 52                      | 0.53 | 46  | 0.47 |                  |      |                |      |
| No (n= 221)                     | 42                       | 19.0 | 126 | 57.0 | 53 | 24.0 | 210                     | 0.47 | 236 | 0.53 |                  |      |                |      |
| Multiple anxiety disorders (>2) |                          |      |     |      |    |      |                         |      |     |      | 0.09             | 0.95 | 0.01           | 0.96 |
| Yes (n= 44)                     | 9                        | 20.5 | 24  | 54.5 | 11 | 25.0 | 42                      | 0.48 | 46  | 0.52 |                  |      |                |      |
| No (n= 226)                     | 46                       | 20.4 | 128 | 56.6 | 52 | 23.0 | 220                     | 0.49 | 232 | 0.51 |                  |      |                |      |

**Table 4** TCI temperament dimensions and *5-HTTLPR* genotypes

| TCI SCORES        | <i>5-HTTLPR</i> Genotype                |   |   | Statistical analysis |       |
|-------------------|---|---|---|----------------------|-------|
|                   | SS<br>(n=55, 20.7%)<br>Mean ( $\pm$ SD) | SL<br>(n=149, 56.0 %)<br>Mean ( $\pm$ SD) | LL<br>(n=62, 23.3%)<br>Mean ( $\pm$ SD) | F                    | P     |
| Novelty seeking   | 24.96 (6.65)                            | 25.08 (6.12)                              | 22.82 (5.87)                            | 3.10                 | 0.05* |
| Harm avoidance    | 18.02 (7.06)                            | 19.90 (7.15)                              | 20.54 (6.32)                            | 2.13                 | 0.12  |
| Reward dependence | 14.56 (4.29)                            | 14.82 (3.97)                              | 15.24 (3.43)                            | 0.45                 | 0.64  |
| Persistence       | 4.51 (1.82)                             | 4.26 (1.89)                               | 4.50 (1.89)                             | 0.55                 | 0.58  |

\*The SL and LL genotype groups differ in the Tukey post-hoc differences

SS+SL X LL: F= 6.20; P = 0.01

ODD = oppositional defiant disorder.

**10 - ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS  
(ESTUDO 3)**

**O gene do transportador da serotonina está associado com a gravidade da  
desatenção e procura de novidades em adultos com TDAH**

Eugenio H. Grevet<sup>1</sup>, Francine Z. C. Marques<sup>1,3</sup>, Carlos A. I. Salgado<sup>1</sup>, Aline G. Fischer<sup>1</sup>, Katiane Kalil<sup>1</sup>, Marcelo M. Victor<sup>1</sup>, Christiane R. Garcia<sup>1</sup>, Nyvia O. Sousa<sup>1</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>1,2</sup> e Claiton H. D. Bau<sup>1,3</sup>

(1) Ambulatório de TDAH em adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

(2) Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

(3) Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Título rápido: **5-HTTLPR e TDAH em adultos**

Correspondência para Eugenio Horacio Grevet, Avenida Taquara 586/606, CEP 90460-210, Petrópolis, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone e Fax: (55) 51 3321 2349  
E-mail: grevet@terra.com.br

Entidades Financiadoras: CNPq, CAPES, FIPE-HCPA, PRONEX, FAPERGS

**Resumo**

O gene do transportador de serotonina (5-HTT; SLC6A4) é um dos mais estudados em genética neuropsiquiátrica e está associado a diversos diagnósticos psiquiátricos e a traços de comportamento. O papel do 5-HTT na psiquiatria sugere que a sua variabilidade possa influenciar os padrões de comorbidades e a gravidade do transtorno de déficit de atenção/Hiperatividade (TDAH). O objetivo deste estudo é verificar as possíveis associações entre o polimorfismo da região controladora (5-HTTLPR) com o TDAH, incluindo subtipos, medidas de gravidade e temperamento e as comorbidades mais freqüentes. O sítio polimórfico foi genotipado em 270 pacientes adultos com TDAH e 218 controles, todos brasileiros de descendência europeia. Uma entrevista diagnóstica ampla identificou os desfechos clínicos que incluíam a gravidade, os subtipos e as comorbidades. O temperamento foi avaliado com o inventário de temperamento e caráter (TCI). O polimorfismo 5-HTTLPR não se mostrou associado com o TDAH ou as comorbidades avaliadas. Entretanto, os portadores do alelo S apresentaram níveis mais elevados de desatenção e de procura de novidades. Estes resultados são consistentes com o espectro de fenótipos relacionados com o polimorfismo 5-HTTLPR e sugerem que o gene possa regular dimensões do TDAH e outros fenótipos comportamentais relacionados.

**Palavras-chave:** personalidade, serotonina, desatenção, temperamento, gravidade

## Introdução

Existe uma vasta gama de evidências demonstrando a associação entre o gene do transportador de serotonina (5-HTT; SLC6A4) e um grupo de transtornos e fenótipos psiquiátricos (Anguelova et al 2003a). Além disso, o TDAH é um dos problemas psiquiátricos com maior herdabilidade, sendo que 76% da variação em sua apresentação clínica pode ser atribuída a fatores genéticos (Faraone et al. 2005).

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) participa de muitas funções fisiológicas (Lesch *et al.*, 1996). O gene 5-HTT (SLC6A4) encontra-se no cromossomo 17q11.1-q12 (Ramamoorthy *et al.*, 1993), distribuído em 14 exons e ~35kb (Lesch *et al.*, 1994; Bengel *et al.*, 1997). A região polimórfica controladora da transcrição (5-HTTLPR) está localizada ~1kb a montante do ponto de início da transcrição do gene 5-HTT, sendo composta de 16 elementos repetidos em tandem de 20 a 23 pares de base (pb) (Heils *et al.*, 1996). Um polimorfismo freqüente do tipo inserção/deleção foi descrito na região. As variantes longa e curta apresentam 528 pb (alelo L, ou longo) e 484 pb (alelo S, ou curto), com a deleção se estendendo da base -1255 até a -1212 (Heils *et al.*, 1996). Os efeitos do polimorfismo 5-HTTLPR na expressão funcional do gene foi determinada estudando as relações entre o genótipo 5-HTTLPR, a transcrição do 5-HTT, e a eficiência na recaptação da serotonina em linhagens de células linfoblátóides humanas. Linfoblastos homocigotos para a forma L do 5-HTTLPR produziram concentrações duas vezes maiores do mRNA do 5-HTT do que células com uma ou duas cópias do alelo S (Lesch *et al.*, 1996; Collier *et al.*, 1996).

Meta-análises confirmaram o papel do alelo S na predisposição ao transtorno bipolar (Anguelova *et al.*, 2003a), suicídio (Anguelova *et al.*, 2003b; Lin e Tsai, 2004) e traços de ansiedade (Sen *et al.*, 2004; Schinka *et al.*, 2004). Caspi *et al.* (2003) demonstraram a existência de uma interação envolvendo o alelo S do 5-HTTLPR e eventos de vida na determinação da gravidade da depressão.

Vários estudos de associação, com famílias (Manor *et al.*, 2001; Kent *et al.*, 2002; Langley *et al.*, 2003) ou caso-controle (Beitchman *et al.*, 2003; Curran *et al.*, 2005; Lakatos *et al.*, 2003; Seeger *et al.*, 2004; Zoroglu *et al.*, 2002) descreveram uma associação entre o polimorfismo de inserção/deleção de 44-pb (5-HTTLPR) na região promotora do SLC6A4 e o TDAH em amostras de crianças. Apesar de alguns estudos terem encontrado achados negativos, os resultados dos diversos estudos com crianças sugerem uma razão de chance (OR) para o alelo L (o alelo oposto ao encontrado em outros transtornos) de 1.31 (95% CI 1.09 –1.59) (revisão em Faraone *et al.*, 2005).

Apesar das similaridades entre as apresentações clínicas e resposta terapêutica (Biederman *et al.*, 2004; Dulcan, 1997), adultos com TDAH apresentam diferenças significativas quando comparados com crianças com TDAH (McGough e Barkley, 2004). As amostras clínicas de crianças apresentam maiores proporções de meninos do subtipo combinado (Biederman *et al.*, 2002), enquanto que os adultos têm uma distribuição mais homogênea quanto ao gênero e o subtipo (Murphy e Barkley, 1996; Millstein *et al.*, 1997). As razões para tais diferenças entre os grupos etários estão relacionadas com a origem das amostras e as fontes de encaminhamento (Biederman *et al.*, 2004; Gaub e Carlson, 1997).

Não existem estudos de associação com o polimorfismo do 5-HTTLPR em

amostras grandes de adultos com TDAH. Alguns estudos (Cadoret et al., 2003; Retz et al., 2004) avaliaram sintomas de TDAH em amostras de adultos com comportamento violento. Diferentemente do que ocorre em crianças, Retz et al. (2004) encontraram uma aumento significativo da frequência do alelo curto (S) e do genótipo S/S em pacientes caracterizados por um comportamento violento e TDAH, porém sem diagnóstico de transtorno de personalidade. Em uma amostra de adultos adotados, Cadoret et al. (2003) observaram que os indivíduos masculinos com a variante curta eram propensos a ter mais sintomas de transtornos de conduta, agressividade e TDAH. Contrariamente, nas mulheres, as variantes curtas (SS, SL) foram associada com níveis mais baixos de tais comportamentos. Wodarz et al. (2004) e Johann et al. (2003) não detectaram uma associação entre o 5-HTTLPR e o alcoolismo tendo o TDAH como comorbidade.

O objetivo do presente estudo é investigar a associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e o TDAH em uma amostra relativamente grande de pacientes adultos com TDAH.

## **Métodos**

### *Amostra*

Duzentos e setenta pacientes adultos de descendência europeia com TDAH compuseram a amostra inicial. Estes indivíduos foram avaliados no ambulatório de TDAH em adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de setembro de 2002 a junho de 2005. Os critérios de exclusão foram evidência de doença neurológica, presença de psicose ao longo da vida e  $QI \leq 70$  (Kaplan et al. 1991).

O grupo controle para as freqüências alélicas e genotípicas foi composto de 236 doadores de sangue homens de origem européia avaliados em um banco de sangue. A amostra controle foi planejada para ser representativa das freqüências gênicas da população de Porto Alegre. Estes indivíduos não foram avaliados para diagnóstico psiquiátrico; portanto, a freqüência esperada de TDAH nesse grupo é a mesma da população geral.

#### *Processo diagnóstico*

O processo diagnóstico para TDAH e TOD seguiu os critérios diagnósticos do DSM-IV (American Psychiatric Association 1994). Foi utilizada a versão em português do KSADS-E (Mercadante et al. 1995). A única adaptação necessária para se diagnosticar adultos (Grevet et al. 2005) foi um ajustamento no critério de idade de início dos sintomas para a idade de até 12 anos ou inferior utilizando-se a metodologia sugerida por diversos autores (Murphy e Barkley 1996; Murphy et al. 2002). Foram seguidas as considerações de Applegate et al. (1997) sobre idade de início, baseadas nos trabalhos de campo do DSM-IV. As comorbidades atuais e ao longo da vida foram diagnosticadas utilizando-se o SCID-IV-R (First et al. 1998). O M.I.N.I (Sheehan et al. 1998) foi aplicado para o diagnóstico de transtorno de conduta e de transtorno anti-social de personalidade. A gravidade dos sintomas atuais foi avaliada pela escala SNAP-IV (Swanson 1992).

As dimensões de Temperamento (procura de novidades, evitação de dano, dependência de recompensa e persistência) foram avaliadas usando-se o “temperament and character inventory” (TCI) (Cloninger et al., 1993; Cloninger et al., 1994).

As medidas de gravidade não foram avaliadas em um indivíduo e os escores do TCI em 4 indivíduos, diminuindo o tamanho final da amostra para 269 e 266 pacientes, respectivamente. Todos os indivíduos da amostra (pacientes e controles) assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelos comitês de ética do Hospital de Clínicas e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

#### *Métodos laboratoriais*

O DNA foi extraído (Lahiri e Nurnberger, 1991), e a região polimórfica 5-HTTLPR foi amplificada utilizando-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) adaptada de protocolos de Seeger *et al.* (2001) e Manor *et al.* (2001). Os produtos do PCR foram analisados em géis de agarose a 2,5% corados com brometo de etídio. A amplificação por PCR do promotor do 5-HTT resultou em produtos de 484-pb para o alelo S e 528-pb para o alelo L (Heils *et al.*, 1996).

#### *Análise estatística*

As freqüências alélicas foram calculadas por contagem direta. As comparações do genótipo e das freqüências alélicas entre os pacientes com TDAH (incluindo-se os subtipos) e os controles foram realizadas com o teste de qui-quadrado. As associações com as comorbidades mais prevalentes também foram testadas pelo qui-quadrado (dependência de nicotina e álcool, transtorno de conduta, transtorno depressivo maior, qualquer transtorno bipolar e transtornos de ansiedade múltiplos (>2)). As variáveis contínuas (escores do SNAP e do TCI) foram analisadas por ANOVA. Levando-se em consideração os estudos de expressão do gene do

transportador de serotonina indicando que os genótipos L/S e S/S não são distinguíveis entre si bioquimicamente, também comparamos o genótipo L/L contra a combinação dos grupos L/S mais S/S (Lesch *et al.*, 1996).

## Resultados

As freqüências alélicas e genóticas do polimorfismo 5-HTTLPR em pacientes e controles estão representadas na Tabela 1. Ambas as amostras estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg (controles:  $\chi^2 = 0.003$ ; P = NS; pacientes:  $\chi^2 = 3.2$ ; P = NS). As freqüências genóticas e alélicas do polimorfismo do 5-HTTLPR em pacientes e controles não diferem entre si (Tabela 1). A freqüência do alelo S em nosso grupo controle (44.5%) foi similar àquelas descritas em outros grupos controles de descendentes de europeus, variando de 29% (Hammoumi *et al.*, 1999) a 46% (Preuss *et al.*, 2000).

Os pacientes com TDAH com o genótipo SS ou SL apresentam escores maiores de desatenção no SNAP-IV (F= 6.10; P= 0.01) (Tabela 2). Nos escores de hiperatividade, impulsividade, oposição e desafio ou totais não houve diferenças. Os genótipos e alelos do 5-HTTLPR não diferiram em nenhuma comorbidade avaliada (Tabela 3).

O resultado das associações entre o polimorfismo 5-HTTLPR e as dimensões de temperamentos nos pacientes com TDAH estão descritos na Tabela 4. Os portadores do alelo S apresentam escores maiores em procura de novidades (F= 6.20; P = 0.01) (Tabela 4).

## Discussão

Na presente amostra, os pacientes com TDAH e os controles não diferiram quanto ao genótipo e à frequência alélica do 5-HTTLPR. Entretanto, os escores de desatenção do SNAP e de procura de novidades do TCI foram maiores entre os portadores do alelo S.

Até agora, os resultados do polimorfismo HTTLPR em crianças com TDAH têm sido controversos, porém vários estudos sugerem um efeito tênue do alelo L (Beitchman et al., 2003; Curran et al., 2005; Kent et al., 2002; Langley et al., 2003; Lakatos et al., 2003; Manor et al., 2001; Seeger et al., 2004; Zoroglu et al., 2002). A associação entre o alelo S e a gravidade do TDAH vai na direção contrária aos achados em amostras de crianças. Entretanto, a associação do alelo S com desatenção e procura de novidade é plausível com os achados do alelo S em outros transtornos psiquiátricos, destacando-se o transtorno bipolar (Anguelova et al., 2003a), comportamento suicida (Anguelova et al., 2003b; Lin e Tsai, 2004) e sintomas de ansiedade (Sen et al., 2004; Schinka et al., 2004). Dois estudos demonstraram uma associação do alelo S e comorbidade com TDAH em pacientes adultos com comportamento violento (Cadoret et al., 2003; Retz et al., 2004). Kremer et al. (2005) encontraram uma associação entre o alelo S e maiores escores de procura de novidades em fumantes.

As medidas associadas com o alelo S no presente estudo também foram associadas com o transtorno bipolar (que foi consistentemente associado com o alelo S) em outros estudos (Anguelova et al., 2003a). Um estudo epidemiológico recente (Kessler et al., 2005) mostrou que o transtorno bipolar e o TDAH estão em um mesmo grupo de transtornos altamente comórbidos. Níveis mais elevados de

procura de novidades foram descritos em pacientes bipolares (Tillman et al., 2003; Young et al., 1995). Além disso, problemas com desatenção têm sido associados ao transtorno bipolar (Najt et al., 2005).

Uma interpretação alternativa para estes achados deve considerar a história natural do TDAH. Enquanto a hiperatividade e a impulsividade diminuem com o passar do tempo, a desatenção tende a permanecer estável (Biederman et al., 2000; Hill e Schoene, 1996). Foi demonstrado que o polimorfismo HTTLPR interage com estressores ambientais na predição de sintomas depressivos (Caspi, 2003; Kendler, 2005). Os portadores do alelo S poderiam manifestar uma maior gravidade do TDAH na idade adulta se esta interação entre ambiente e gene estivesse presente. O efeito do desenvolvimento poderia explicar as discrepâncias dos achados de crianças e adultos quanto ao HTTLPR.

Os resultados deste estudo devem levar em conta algumas características da amostra. O grupo estudado é composto somente de brasileiros de origem européia. Em um transtorno multifatorial como o TDAH, é possível que as mesmas associações não venham a ocorrer em grupos étnicos e culturais diferentes. Entretanto, a apresentação clínica do TDAH de adultos no Brasil é semelhante a outras descritas em outros países (Grevet et al., no prelo). Apesar da presente amostra ser uma das maiores já descritas em adultos, o número de indivíduos em certas caselas quando foram analisadas as comorbidades é relativamente baixo. Esta limitação pode explicar porque não detectamos uma associação entre o alelo S e comorbidades tais como o transtorno bipolar e o de ansiedade.

Estes achados devem ser replicados em amostras independentes de adultos com TDAH para se poder confirmar o papel do alelo S na gravidade da

desatenção e na procura de novidade. Se replicados, os resultados deste estudo sugerem que uma menor expressão do transportador de serotonina pode acarretar uma maior gravidade do TDAH de adultos.

### **Agradecimentos**

Agradecemos às seguintes agências de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Coordenação de Auxílio à Pesquisa de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Auxílio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundo de Suporte à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

### **Referências bibliográficas**

- American psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. APA Washington DC
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003a) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 7:574-91
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003b) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 8:646-53
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D (1997) Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1211-21
- Beitchman JH, Davidge KM, Kennedy JL, Atkinson L, Lee V, Shapiro S, Douglas L (2003) The serotonin transporter gene in aggressive children with and without ADHD and nonaggressive matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1008:248-51
- Bengel D, Heils A, Petri S, Seemann M, Glatz K, Andrews A, Murphy DL, Lesch KP (1997) Gene structure and 5'-flanking regulatory region of the murine serotonin transporter. *Mol Brain Res* 44:286-92
- Biederman J (2004) Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 3):3-7
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816-8

- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36-42
- Cadore R, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, Philibert R (2003) Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 44(2):88-101
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301(5631):386-9
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic D M, Wetzel RD (1994) The temperament and character inventory (TCI). A guide to its development and use. St.Louis,MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry* 50, 975–990
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1:453-60
- Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P, Sham P (2005) The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134(1):42-7

- Dulcan M (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:85-121
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1313-23
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute New York
- Gaub M, Carlson CL (1997) Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1036-45
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Kalil K, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, no prelo.
- Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI, Ficher A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307-10
- Hammoumi S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Benard JY, Husson M, Ferrand JP, Martin JP, Daoust M (1999) Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol* 17:107-12

- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66:2621-4
- Hill JC, Schoener EP (1996) Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1143-6
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2002) Censo Demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE
- Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 27(10):1527-34
- Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC (1991) WAIS-R: Manual. Psychological Corporation San Antonio
- Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7(8):908-12
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27
- Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, Heresco-Levy U, Elizur Y, Ebstein RP (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 162(5):924-30

- Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I, Heresco-Levy U, Elizur Y, Ebstein RP (2005) Association of the serotonin transporter gene with smoking behavior. *Am J Psychiatry* 162(5):924-30
- Lahiri DK, Nurnberger JI Jr (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444
- Lakatos K, Nemoda Z, Birkas E, Ronai Z, Kovacs E, Ney K, Toth I, Sasvari-Szekely M, Gervai J (2003) Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Mol Psychiatry* 8(1):90-7
- Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A (2003) No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 13(2):107-10
- Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. (1994) Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95:157-62
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 272:1527-31
- Lin P, Tsai G (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 55:1023–1030

- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M (2001) Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105:91-5
- McGough JJ, Barkley RA (2004) Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 161:1948-56
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo
- Murphy K and Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 37:393-401
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T (2002) Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 190:147-157
- Najt P, Glahn D, Bearden CE, Hatch JP, Monkul ES, Kaur S, Villarreal V, Bowden C, Soares JC (2005) Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neurosci Lett* 379(2):122-6
- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, Wenzel K, Behrens S, de Jonge S, Kruger M, Bondy B (2000) Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [3H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatry Res* 96:51-61
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human

serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:2542-6

Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M (2004) Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 22(3):415-25

Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M (2002) Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 319(3):133-6

Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N (2004) A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 9:197-202

Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6:235-8

Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6(2):235-8

Sen S, Burmeister M, Ghosh D (2004) Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet* 127:85-9

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The mini-international neuropsychiatric interview

(M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl) 20:22-33

Swanson JM (1992) *School-based assessments and interventions for add students.* KC Publishing Irvine

Tillman R, Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L (2003) Temperament and character factors in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13(4):531-43

Wodarz N, Lange K, Laufkotter R, Johann M (2004) ADHD and alcohol dependence: a common genetic predisposition? *Psychiatr Prax* 31 (Suppl 1):S111-3

Young LT, Bagby RM, Cooke RG, Parker JD, Levitt AJ, Joffe RT (1995) A comparison of Tridimensional Personality Questionnaire dimensions in bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res* 58(2):139-43

Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H (2002) Significance of serotonin transporter gene 5- HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45(4):176-81

**Tabela 1** Genótipo e freqüência alélica do polimorfismo 5-HTTLPR nos pacientes com TDAH e controles

|                    | <i>Genótipo 5-HTTLPR</i> |      |     |      |    |      | <i>Freqüência Alélica</i> |      |     |      |
|--------------------|--------------------------|------|-----|------|----|------|---------------------------|------|-----|------|
|                    | SS                       |      | SL  |      | LL |      | S                         |      | L   |      |
|                    | n                        | %    | n   | %    | n  | %    | n                         | %    | n   | %    |
| TDAH (n=270)       | 55                       | 20,4 | 152 | 56,3 | 63 | 23,3 | 262                       | 48,5 | 278 | 51,5 |
| Desatentos (n=106) | 19                       | 17,9 | 63  | 59,4 | 24 | 22,6 | 101                       | 47,6 | 111 | 52,3 |
| Hiperativos (n=18) | 2                        | 11,1 | 11  | 61,1 | 5  | 27,8 | 15                        | 41,6 | 21  | 58,3 |
| Combinados (n=146) | 34                       | 23,3 | 78  | 53,4 | 34 | 23,3 | 146                       | 50,0 | 146 | 50,0 |
| Controles (n=236)  | 41                       | 17,4 | 128 | 54,2 | 67 | 28,4 | 210                       | 44,5 | 262 | 55,5 |

Genótipos -  $\chi^2 = 4,39$ ; P = 0,62

Alelos -  $\chi^2 = 2,64$ ; P = 0,45

**Tabela 2** Medidas de gravidade e genótipos do 5-HTTLPR

| Medidas de gravidade | <i>Genótipo 5-HTTLPR</i>           |                                     |                                    | Análise estatística |       |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------|
|                      | SS<br>(n=55, 20,4%)<br>Média (±DP) | SL<br>(n=151, 56,1%)<br>Média (±DP) | LL<br>(n=63, 23,4%)<br>Média (±DP) | F                   | P     |
| Escores do SNAP      |                                    |                                     |                                    |                     |       |
| desatenção           | 1,79 (0,57)                        | 1,87 (0,53)                         | 1,65 (0,62)                        | 3,50                | 0,03* |
| hiperatividade       | 1,44 (0,61)                        | 1,52 (0,74)                         | 1,42 (0,76)                        | 0,58                | 0,56  |
| impulsividade        | 1,63 (0,81)                        | 1,60 (0,89)                         | 1,46 (0,85)                        | 0,68                | 0,51  |
| TOD                  | 0,94 (0,54)                        | 0,95 (0,56)                         | 0,91 (0,56)                        | 0,12                | 0,88  |
| Total                | 1,41 (0,47)                        | 1,47 (0,48)                         | 1,34 (0,54)                        | 1,48                | 0,23  |

\* Os grupos SL e LL diferiram nos testes post-hoc de Tukey

SS+SL X LL: F= 6,10; P = 0,01

TOD = transtorno opositor desafiante.

**Tabela 3** Presença de comorbidades e freqüências genótípicas e alélicas do polimorfismo do 5-HTTLPR em sujeitos com TDAH

| Comorbidades                            | Genótipo 5-HTTLPR |    |      |     |      |    | Freqüência Alélica |     |      |     | Genótipo |      | Alelos   |      |  |
|---|-------------------|----|------|-----|------|----|--------------------|-----|------|-----|----------|------|----------|------|--|
|   | SS                |    | SL   |     | LL   |    | S                  |     | L    |     | $\chi^2$ | P    | $\chi^2$ | P    |  |
|   | n                 | %  | n    | %   | n    | %  | n                  | %   | n    | %   |          |      |          |      |  |
| Uso de nicotina                         |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 3,63     | 0,16 | 0,79     | 0,37 |  |
|   | Sim (n= 123)      | 31 | 25,2 | 63  | 51,2 | 29 | 23,6               | 125 | 0,51 | 121 | 0,49     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 147)      | 24 | 16,3 | 89  | 60,5 | 34 | 23,1               | 137 | 0,47 | 157 | 0,53     |      |          |      |  |
| Transtorno de Conduta                   |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 1,99     | 0,37 | 1,19     | 0,27 |  |
|   | Sim (n= 60)       | 16 | 26,7 | 32  | 53,3 | 12 | 20,0               | 64  | 0,53 | 56  | 0,47     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 210)      | 39 | 18,6 | 120 | 57,1 | 51 | 24,3               | 198 | 0,47 | 222 | 0,53     |      |          |      |  |
| Dependência de Álcool                   |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 2,54     | 0,28 | 1,66     | 0,20 |  |
|   | Sim (n= 29)       | 4  | 13,8 | 15  | 51,7 | 10 | 34,5               | 23  | 0,40 | 35  | 0,60     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 241)      | 51 | 21,2 | 137 | 56,8 | 53 | 22,0               | 239 | 0,49 | 243 | 0,51     |      |          |      |  |
| Transtorno depressivo Maior             |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 0,67     | 0,72 | 0,01     | 0,93 |  |
|   | Sim (n= 69)       | 15 | 21,7 | 36  | 52,2 | 18 | 26,1               | 66  | 0,48 | 72  | 0,52     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 201)      | 40 | 19,9 | 116 | 57,7 | 45 | 22,4               | 196 | 0,49 | 206 | 0,51     |      |          |      |  |
| Qualquer transtorno bipolar             |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 1,45     | 0,48 | 0,92     | 0,34 |  |
|   | Sim (n= 49)       | 13 | 26,5 | 26  | 53,1 | 10 | 20,4               | 52  | 0,53 | 46  | 0,47     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 221)      | 42 | 19,0 | 126 | 57,0 | 53 | 24,0               | 210 | 0,47 | 236 | 0,53     |      |          |      |  |
| Transtornos Múltiplos de ansiedade (>2) |                   |    |      |     |      |    |                    |     |      |     | 0,09     | 0,95 | 0,01     | 0,96 |  |
|   | Sim (n= 44)       | 9  | 20,5 | 24  | 54,5 | 11 | 25,0               | 42  | 0,48 | 46  | 0,52     |      |          |      |  |
|   | Não (n= 226)      | 46 | 20,4 | 128 | 56,6 | 52 | 23,0               | 220 | 0,49 | 232 | 0,51     |      |          |      |  |

**Tabela 4** Dimensões de temperamento do TCI e *genótipos do 5-HTTLPR*

| Escores do TCI            | <i>genótipos do 5-HTTLPR</i>       |                                      |                                    | Análise estatística |       |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------|
|                           | SS<br>(n=55, 20,7%)<br>Média (±DP) | SL<br>(n=149, 56,0 %)<br>Média (±DP) | LL<br>(n=62, 23,3%)<br>Média (±DP) | F                   | P     |
| Procura de novidades      | 24,96 (6,65)                       | 25,08 (6.12)                         | 22,82 (5,87)                       | 3,10                | 0,05* |
| Evitação de dano          | 18,02 (7,06)                       | 19,90 (7.15)                         | 20,54 (6,32)                       | 2,13                | 0,12  |
| Dependência de recompense | 14,56 (4,29)                       | 14,82 (3.97)                         | 15,24 (3,43)                       | 0,45                | 0,64  |
| Persistência              | 4,51 (1,82)                        | 4,26 (1.89)                          | 4,50 (1,89)                        | 0,55                | 0,58  |

\* Os grupos SL e LL diferiram nos testes post-hoc de Tukey

SS+SL X LL: F= 6,20; P = 0,01

TOD = transtorno opositor desafiante.

## 11. Discussão

Os três artigos que compõem esta tese abordam o problema do diagnóstico e da heterogeneidade genética e fenotípica do TDAH. Embora a maior parte dos dados já tenha sido discutida nos artigos, será aqui realizada uma abordagem integrada do conjunto de resultados. O presente conjunto de estudos constitui uma das primeiras investigações fora dos Estados Unidos e Europa a avaliar os subtipos do TDAH em adultos. Mais especificamente, este foi o primeiro trabalho a demonstrar que os subtipos são válidos em ambos os sexos. A caracterização adequada do fenótipo, aliada ao tamanho amostral, nos permitiu uma base sólida para o início dos estudos genéticos com a mesma amostra. São aqui apresentadas, pela primeira vez, associações entre um dos genes mais estudados na psiquiatria (5-HTT) com características sintomatológicas relevantes do TDAH.

Os resultados apresentados foram extraídos de uma amostra de pacientes adultos descendentes de europeus com TDAH. O primeiro estudo (Grevet et al., 2005) foi centrado em uma subamostra de 16 pacientes, voltada para o instrumento diagnóstico. A amostra do segundo estudo (Grevet et al., in press) foi composta de 219 pacientes, sendo 117 (53,5%) do subtipo combinado, 88 (40%) do subtipo desatento e 14 (6,5%) do hiperativo. A razão homens:mulheres na amostra foi de 1,1:1. A média de idade foi de 34,45 anos ( $\pm 10,89$  anos). Homens e mulheres não diferiram em relação à frequência de cada subtipo, nível sócio-econômico e aos anos de escolaridade. No terceiro estudo a amostra foi expandida para 270 pacientes adultos que não diferiam significativamente da primeira amostra aferida.

No primeiro estudo (Grevet et al., 2005) foram realizadas modificações nos critérios diagnósticos do DSM-IV (APA, 1994) necessárias para uma melhor caracterização da sintomatologia do TDAH em adultos. O objetivo, na fase inicial do ambulatório de TDAH de adultos, era padronizar a metodologia diagnóstica para uma melhor caracterização da amostra a ser estudada nos estudos clínicos e moleculares posteriores. Com este propósito, foi necessário efetuar modificações nos instrumentos existentes, sendo as mais importantes

na idade de início dos sintomas e a contextualização dos itens diagnósticos. Como a concordância entre os diferentes avaliadores foi elevada (Grevet et al., 2005) o instrumento passou a ser utilizado pela equipe para o diagnóstico de adultos com suspeita de TDAH. Um aspecto fundamental do K-SADS-E (Mercadante et al., 1995), que pesou consideravelmente na escolha do instrumento como padrão de entrevista, foi a possibilidade da utilização do julgamento clínico do entrevistador para determinar a validade das informações fornecidas pelo paciente. Trata-se, assim, de uma contribuição com relevância específica para o Brasil, a adaptação da versão em português do instrumento K-SADS-E (Mercadante et al., 1995) para adultos.

O segundo estudo (Grevet et al., in press) teve como um de seus objetivos a descrição da amostra quanto a: 1) padrão demográfico dos pacientes atendidos no ambulatório, 2) perfil da prevalência das diferentes comorbidades e a sua distribuição entre os sexos e subtipos, e 3) comparação da prevalência das comorbidades na amostra com aquelas apresentadas em outros países e no estudo epidemiológico de morbidade psiquiátrica realizada por Almeida Filho e colaboradores na cidade de Porto Alegre (1997). Além da descrição detalhada da amostra, foi possível, em decorrência do grande tamanho amostral, testar pela primeira vez na literatura a validade dos subtipos de TDAH para adultos. Cabe ressaltar que o suporte para a validação obtido nesse estudo não é garantia absoluta de que essa classificação do TDAH não possa ser aprimorada. É muito provável que novos conhecimentos a ser obtidos em estudos populacionais e tendo em conta dados sobre a etiologia do problema venham a modificar substancialmente a maneira como entendemos a heterogeneidade do TDAH, incluindo tanto os subtipos como também as comorbidades. Por exemplo, muitos estudos têm sido desenvolvidos sobre endofenótipos no TDAH (Castellanos e Tannock, 2002, Doyle et al., 2005). A perspectiva é que eles viabilizem uma nova compreensão do desenvolvimento do transtorno.

A área dos estudos genéticos de associação tem apresentado um rápido avanço na psiquiatria. O número de genes estudados é enorme, inclusive no TDAH (Faraone et al., 2005). Portanto, qualquer trabalho nessa área é extremamente limitado na sua abrangência. Optamos por estudar o gene 5-HTT porque ele é um dos mais estudados na psiquiatria como um todo (Faraone et al., 2005). Tendo em conta a grande quantidade de comorbidades psiquiátricas na nossa amostra de TDAH, e os dados que sugerem correlações importantes, por um lado, entre o TDAH e o transtorno bipolar (Kessler et al., 2005), e por outro, entre o 5-HTT e o transtorno bipolar, imaginamos que esse gene poderia contribuir no entendimento da heterogeneidade do TDAH. Os resultados obtidos confirmaram parcialmente a hipótese inicial, e abriram a perspectiva para outros estudos genéticos na mesma amostra.

A visão geral proporcionada pelo conjunto de artigos é a de que tanto a divisão do TDAH em subtipos, como também a avaliação dimensional da gravidade (desatenção e hiperatividade/impulsividade) são estratégias válidas e talvez fundamentais tanto na abordagem clínica do transtorno, como também na pesquisa da sua etiologia. Existe uma tendência crescente, na psiquiatria, no sentido de buscar uma visão cada vez mais detalhada da heterogeneidade (Castellanos e Tannock, 2002), tendo em vista o desenvolvimento de abordagens preventivas e terapêuticas personalizadas.

Qualquer delineamento de pesquisa tem aspectos de robustez e limitações. Não temos um grupo controle com avaliação psiquiátrica. Portanto, os artigos ora prescindiram dessa necessidade, ora utilizaram-se da comparação com dados publicados referentes à população de Porto Alegre (Almeida Filho et al., 1997). No estudo genético, assumiu-se que a frequência do TDAH no grupo controle, obtido no hemocentro do Rio Grande do Sul, seria relativamente pequena, incapaz de prejudicar o estudo de associação. Essa limitação foi resultado de uma opção consciente no sentido de aumentar ao máximo o tamanho amostral

dos casos com TDAH. Sem isso, não seria possível a abordagem voltada para a heterogeneidade do transtorno.

Pelo que foi aqui discutido, fica claro que muito resta a fazer na pesquisa do TDAH em adultos. Com o banco de dados disponível, e ainda em ampliação, pretendemos abordar outros aspectos da etiologia e heterogeneidade do TDAH em adultos.

### 11.1 Referências bibliográficas da discussão

- ALMEIDA-FILHO N, MARI J DE J, COUTINHO E, FRANCA JF, FERNANDES J, ANDREOLI SB, BUSNELLO ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 171:524-9, 1997.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington, DC, 1994.
- CASTELLANOS FX, TANNOCK R. Neuroscience of attention- deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3(8):617-28, 2002.
- DOYLE AE, WILLCUTT EG, SEIDMAN LJ, BIEDERMAN J, CHOUINARD VA, SILVA J, FARAONE SV. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry* 57(11):1324-35,2005.
- FARAONE SV, PERLIS RH, DOYLE AE, SMOLLER JW, GORALNICK J, HOLMGREN MA, SKLAR P. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313–23, 2005.
- GREVET EH, BAU CH, SALGADO CA, FICHER A, KALIL K, VICTOR MM, GARCIA C, SOUSA NO, ROHDE LA, BELMONTE-DE-ABREU P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press.
- GREVET EH, BAU CH, SALGADO CA, FICHER A, VICTOR MM, GARCIA C, DE SOUSA NO, NERUNG L, BELMONTE-DE-ABREU P. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63(2A):307-10, 2005.
- KESSLER RC, CHIU WT, DEMLER O, MERIKANGAS KR, WALTERS EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-27, 2005.

MERCADANTE MT, ASBAHAR F, ROSÁRIO MC, AYRES AM, KARMAN L, FERRARI MC, ASSUMPÇÃO FB, MIGUEL EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo 1995.

## 12. Conclusões gerais

O presente estudo teve por objetivo explorar a heterogeneidade fenotípica e genética do TDAH em adultos. Três estudos foram conduzidos no intuito de investigar áreas pouco exploradas da apresentação clínica e dos fatores etiológicos. No primeiro estudo, os instrumentos necessários para realizar o diagnóstico de TDAH e TOD foram contextualizados para a sua utilização na idade adulta. Também, a concordância entre observadores foi aferida e demonstrou-se que o diagnóstico poderia ser feito de maneira homogênea pela equipe de pesquisadores. No segundo estudo, a validade dos subtipos foi testada e o perfil de comorbidades foi descrito tanto na sua prevalência geral como o efeito isolado do gênero e dos subtipos foram descritos. Os resultados demonstraram que os subtipos de TDAH são válidos para adultos de ambos os sexos (esta é uma contribuição inédita para a literatura do TDAH em adultos). Com relação ao sexo dos indivíduos, foi possível demonstrar que as mulheres apresentam uma maior incidência de transtornos de ansiedade e os homens apresentam maior incidência de transtorno de abuso de substâncias e transtorno de personalidade anti-social. Quanto aos subtipos, adultos com TDAH do subtipo combinado de ambos os sexos apresentaram uma maior incidência de transtorno de conduta e TOD do que indivíduos desatentos. Nossos dados também sugerem uma equivalência transcultural do fenótipo de TDAH. No terceiro estudo, testamos, pela primeira vez em adultos com TDAH, a influência do polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTT) sobre o TDAH. Este estudo nos permitiu observar que uma menor expressão do transportador de serotonina pode acarretar numa maior severidade do TDAH de adultos (maior desatenção) e influenciar o perfil temperamento apresentado por estes pacientes (maior procura de novidades).

## **13-ANEXOS**

# ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

## (ANEXO 1)

**Cápítulo de livro organizado por: Anna Hounie**

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Cristina de Vasconcellos – CRB / 6 - 505

M294 Manual clínico do transtorno de déficit de atenção / hiperatividade [recurso eletrônico] / Walter Camargos Junior, Ana Gabriela Hounie, (organizadores). – Belo Horizonte : Editora Info, 2005.  
1 CD-ROM

Inclui referências.

ISBN: 8599516019.

1. Distúrbio da falta de atenção com hiperatividade. 2. Crianças hiperativas. 3. Transtorno bipolar. 4. Psicoterapia. 5. Prognóstico. 6. Neuropsicologia. 7. Psicofarmacologia. I. Camargos Junior, Walter. II. Hounie, Ana Gabriela.

NLM : WS 350.8.A8

## Histórico e Epidemiologia do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

Marcelo Victor<sup>2</sup>, Eugênio Grevet<sup>3</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>4</sup>.

### 1. Histórico

- 1.1. Conceito
- 1.2. “Der Struwwelpeter”
- 1.3. Still e a Abordagem Clínica
- 1.4. Von Ecônomo e a Etiologia Infecciosa
- 1.5. Bradley e as Anfetaminas
- 1.6. A Fase da Hiperatividade
- 1.7. Wender, Douglas e a Nova Fase de Desatenção
- 1.8. Era dos Manuais Diagnósticos
- 1.9. A Persistência nos Adultos

### 2. Epidemiologia

- 2.1 Introdução
- 2.2 Aspectos Culturais
- 2.3 Tendências Históricas dos Critérios Diagnósticos
- 2.4 Sexo e Idade
- 2.5 Origem da Amostra
- 2.6 Tipo de Rastreamento (Screening)
- 2.7 Perdas Amostrais
- 2.8 Tipo de Fonte de Informação
- 2.9 Uso de Medicação
- 2.10 Avaliação de Prejuízo
- 2.11 Avaliação de Comorbidades
- 2.12 Variações Culturais: Cultura Latino-Americana
- 2.13 Critérios para Adultos

### 3. Conclusão

---

<sup>2</sup> Médico Psiquiatra, mestrando pela UFRGS, Ambulatório de TDAH em Adultos do HCPA

<sup>3</sup> Médico Psiquiatra, doutorando pela UFRGS, Ambulatório de TDAH em Adultos do HCPA

<sup>4</sup> Médico Psiquiatra, Master of Health Sciences, PhD, Professor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFRGS, Coordenador do Programa de TDAH de Adultos do HCPA.

Endereço para correspondência: Rua Dona Laura/204. CEP: 90430-090- Porto Alegre/RS. Telefone: 51-3321-1814. [mvector@via-rs.net](mailto:mvector@via-rs.net)

## 4. Bibliografia

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é uma síndrome de início na infância reconhecida pela medicina desde o século XIX. Este capítulo descreve a história e a epidemiologia deste transtorno, examinando de maneira crítica as principais evidências e questões metodológicas. A conceituação do TDAH variou ao longo dos anos, dependendo da teoria de causalidade predominante em cada período. Devido a mudanças de conceitos, os critérios de definição de caso variaram, e em consequência, a sua prevalência. O TDAH recebeu muitos nomes ao longo deste período, mas permanece como uma das condições mais comuns na infância e adolescência, estendendo-se numa proporção considerável dos casos até a vida adulta.

### 1. Histórico do TDAH:

#### 1.1 Conceito:

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos infantis mais comuns e tem uma longa tradição na história da medicina. Recebeu vários nomes durante a sua existência, tais como lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, transtorno hipercinético, transtorno de déficit de atenção e TDAH, sendo também uma das condições infantis mais estudadas pela psiquiatria. A hiperatividade, a desatenção e a impulsividade fundamentam a atual definição e classificação do TDAH, mas os termos utilizados para nomeá-lo mudaram, permanecendo até hoje em discussão. A relação hierárquica entre estes três elementos também variou ao longo do tempo, dependendo das explicações causais e evidências acumuladas. Entretanto, a noção básica de alterações de atenção, atividade motora e impulsividade causando dificuldades para seus portadores permaneceu relativamente constante.

Embora as características principais do TDAH tenham permanecido estáveis ao longo de sua história, suas fronteiras diagnósticas sofreram considerável variação. Este conceito básico está presente nas duas classificações mais em uso atualmente, a CID e o DSM. Entretanto, há uma diferença na abrangência do conceito de TDAH entre ambas, sendo a primeira (CID), mais restrita, e a segunda (DSM) mais ampla.

O desenvolvimento de manuais e critérios diagnósticos no final do século XX contribuiu para o controle do problema da confiabilidade, mas deixou em aberto a questão da validade do diagnóstico psiquiátrico. Uma vez que os sinais e sintomas dos transtornos mentais estão amplamente distribuídos na população, porém com frequência, intensidade e impacto maior nos pacientes do que na população geral, a sua simples ocorrência não define a presença de um transtorno mental. Existe a necessidade adicional de definir e validar um limiar para a presença ou ausência de um transtorno (1). A tarefa se torna mais complexa quando se

verifica que a nosologia psiquiátrica atual utiliza critérios descritivos, como presença de sinais e sintomas, e observação de curso e resposta ao tratamento, sem levar em consideração possíveis causas. Dentro deste processo diagnóstico, existe a necessidade adicional de uso de julgamento clínico sobre a relevância dos sinais e sintomas, baseada em uma avaliação dos prejuízos funcionais causados pelos mesmos (2).

Mesmo após a conclusão deste trabalho de formulação diagnóstica, persiste em aberto a questão da validade deste diagnóstico, uma vez que não existe um padrão-áureo para o diagnóstico psiquiátrico. Em consequência, a definição de caso deve ser feita através de um julgamento clínico, apoiado no uso de evidências de pesquisa e consensos clínicos sobre os limites do normal e do patológico.

A tendência contemporânea de Medicina Baseada em Evidências (Evidence-Based Medicine) se aplica também para a revisão de critérios diagnósticos, mas no caso do TDAH ainda é necessário um referendo de comitês de peritos das Entidades envolvidas (Associação Americana de Psiquiatria e Organização Mundial de Saúde). Devido a isto, encontramos algumas discrepâncias quanto a frequência, curso e prognóstico do TDAH. Apesar disto, os estudos sistemáticos já definiram de forma satisfatória o quadro clínico, os achados laboratoriais, a história familiar, as bases genéticas, a resposta ao tratamento e o diagnóstico diferencial (3), justificando a validade do diagnóstico de TDAH para a prática clínica. Os capítulos posteriores deste manual descrevem de forma sistemática as evidências disponíveis em cada um destes aspectos. Apesar de ter um consenso no meio clínico, este diagnóstico segue controverso no meio leigo, sendo freqüentemente atacado por profissionais de outras áreas e pela mídia. Variadas razões concorrem para estas críticas, entre elas: (a) a observação de que os critérios de definição do transtorno variam ao longo dos anos, (b) o fato de que o diagnóstico deve ser formulado basicamente a partir de observação clínica, (c) a ausência de cura para o transtorno, (d) a exigência de tratamentos prolongados com medicações com potencial de abuso (4). Um posicionamento em defesa da entidade TDAH pelos médicos não deve impedir nestes o reconhecimento de que as divergências são saudáveis para o progresso da ciência. Algumas questões permanecem sem consenso e existem diferenças importantes no diagnóstico e conduta entre alguns países (5, 6, 7, 8, 9).

## 1.2 “Der Struwwelpeter”

A história do TDAH na psiquiatria geralmente é descrita como tendo começado com Heinrich Hoffmann (1809-1894), psiquiatra alemão famoso por escrever contos e poemas para crianças. Em 1845 ele publicou um livro que logo se tornou um best-seller, “Der Struwwelpeter”, equivalendo em português a “Pedro, o agitado” (10). Numa série de textos, ele descreve as péssimas maneiras de um garoto que apresenta muitas características do que hoje é descrito como TDAH. Seus textos eram didáticos e baseados no que se denominava “pedagogia negra”, ou seja, educar pelo medo, já que as punições para comportamentos inadequados eram muito rigorosas e suas consequências freqüentemente trágicas. Brincar com fogo, por exemplo, resulta em morte por queimadura em um dos poemas do autor. Os textos de Hoffmann obtiveram ampla aceitação como literatura infantil pedagógica, mas seus personagens “travessos” não contribuíram para o interesse médico naquelas crianças, que permaneceram sendo consideradas mal-educadas, em vez de portadoras de um transtorno mental.

## 1.3 Still e a Abordagem Clínica:

George Still e Alfred Tredgold são considerados os primeiros pesquisadores a abordar cientificamente um conjunto de 43 casos cuja descrição se aproxima da definição atual do TDAH, numa série de três textos de aulas publicados em 1902, no Lancet (11). Estas

crianças apresentavam um quadro de agressões, desafio, indisciplina, crueldade, delinqüência, insensibilidade à punição, hiperatividade e sérias dificuldades para manter a atenção nas tarefas que realizavam. Cerca de metade delas tinha retardo mental associado, e algumas também apresentavam tiques. O quadro era supostamente secundário a lesões cerebrais que causavam defeitos na consciência moral, na relação cognitiva ao ambiente e na inibição volitiva. O termo degeneração, em voga na época, se aplicava ao que hoje seriam crianças diagnosticadas provavelmente como TDAH, Retardo Mental (RM), Transtorno Opositivo Desafiador (TOD), Síndrome de Tourette (TS) e Transtorno de Conduta (TC). Naquela época já havia a idéia de que o transtorno iniciava precocemente, antes dos oito anos, com a maioria dos casos sendo do sexo masculino (3:1), e uma noção de que tinha uma origem hereditária ou adquirida. Um mérito de Still foi o de ter sido o primeiro a chamar a atenção para a síndrome numa revista científica, delimitando de forma ampla o conceito de TDAH, embora incluindo na época sintomas atualmente descritos em outras categorias diagnósticas. Além disto, lançou idéias ainda hoje inspiradoras, como a de falta de “inibição volitiva” na explicação do diagnóstico.

#### **1.4. Von Ecônomo e a Etiologia Infecçiosa:**

Uma epidemia de encefalite letárgica, também chamada de doença de Von Ecônomo, assolou a Europa e América do Norte, a partir de 1917 até metade da década de 20 (12). Muitas crianças sobreviventes desta doença apresentaram seqüelas comportamentais de desatenção, hiperatividade motora, impulsividade, dificuldades cognitivas e sociais, delinqüência e agressividade. Algumas das características descritas nestas crianças foram incorporadas ao conceito de TDAH hoje utilizado. A relação entre infecção cerebral e desatenção-hiperatividade confirmava a idéia inicial de Still de que haveria uma lesão cerebral responsável pela síndrome. Logo a seguir, outras causas foram sendo associadas ao transtorno: trauma de nascimento, sarampo, intoxicação por chumbo e epilepsia. Não demorou muito para que o diagnóstico da síndrome de lesão cerebral passasse a ser aplicado a qualquer problema psicológico envolvendo aqueles sintomas, houvesse ou não evidências de lesão ou seqüela cerebral.

#### **1.5 Bradley e as Anfetaminas:**

A modificação diagnóstica subsequente ocorreu na década de 30 nos E.U.A., a partir do trabalho de um psiquiatra, Charles Bradley, que estudava crianças institucionalizadas com o uso de pneumoencefalografia (13). Como muitas das crianças estudadas apresentavam uma forte dor de cabeça após o procedimento, ele experimentou benzedrina, um derivado anfetamínico, no intuito de aumentar a produção de líquido mais rapidamente e aliviar este sintoma. Notou, com surpresa, que houve grande melhora comportamental em algumas crianças, e passou a estudar mais sistematicamente o assunto (14). Nascia aqui um dos tratamentos mais importantes na psicofarmacologia infantil: o uso de derivados anfetamínicos para o TDAH. Tal fato também ajudou a validar a utilidade desta entidade nosológica na prática médica.

#### **1.6 A Fase da Hiperatividade:**

A idéia da presença de uma lesão cerebral entrou em declínio no final dos anos 60 (15) pela constatação de que nem sempre havia evidência de dano cerebral nos casos estudados. O conceito de lesão foi gradualmente substituído pelo de disfunção cerebral, e posteriormente, pelo de hiperatividade. O DSM-II (16) de 1968 já descreve uma categoria diagnóstica de “Reação Hipercinética da Infância”.

### **1.7 Wender, Douglas e a Nova Fase de Desatenção:**

Ao longo dos anos 70, vários pesquisadores começaram a criticar a centralidade concedida a hiperatividade na síndrome. Wender (12) desenvolveu uma descrição de várias características dos pacientes com TDAH que desviou o foco da hiperatividade para outros aspectos: dificuldades no controle motor, dificuldades no aprendizado, desatenção persistente, descontrole de impulsos, dificuldades no relacionamento interpessoal e descontrole na regulação das emoções. Duas novidades foram apresentadas aqui. Em primeiro lugar, a idéia de que poderia existir um quadro apenas com desatenção, sugestão que rapidamente ganhou terreno entre os especialistas. Em segundo lugar, a noção de que estes descontroles emocionais -fúrias repentinas, explosões, irritações, reatividade emocional acentuada, etc. - também pudessem figurar como critério do diagnóstico. Esta segunda sugestão foi recebida com mais reservas e acabou não prevalecendo como critério diagnóstico formal do TDAH, apesar de ter sido incluída nos chamados Critérios de Utah para a síndrome (17). Outra importante pesquisadora a desafiar a primazia da clínica de hiperatividade neste transtorno foi Virginia Douglas (18). Ela também desenvolveu a idéia da existência de um quadro de desatenção na ausência de hiperatividade. Através de testes objetivos, concluiu que a dificuldade na atenção sustentada e no controle dos impulsos eram mais importantes na formação dos prejuízos encontrados nestas crianças de que o aumento da atividade motora.

### **1.8 A Era dos Manuais Diagnósticos:**

O desenvolvimento seguinte aconteceu com a publicação de novas edições de Critérios diagnósticos. Em 1978 a Organização Mundial da Saúde publicou a 9ª Edição do CID (20) na qual manteve a hiperatividade como aspecto central na definição e mesmo no nome do transtorno. Em 1980 a Associação Americana de Psiquiatria publicou a 3ª Edição do seu Manual Diagnóstico (DSM-III) (19). Este manual representou um grande avanço para a pesquisa em psiquiatria por descrever de forma objetiva e quantificável os critérios dos transtornos mentais, permitindo uma maior confiabilidade diagnóstica. Os critérios da 3ª edição do DSM foram formulados num momento de críticas a primazia da hiperatividade, e consagraram a síndrome infantil do Transtorno de Déficit de Atenção, descrevendo a desatenção e a impulsividade como elementos centrais na síndrome. A revisão do DSM (DSM-III-R) (21) de 1987 incorpora a validação empírica para os 14 critérios utilizados para o diagnóstico e ponto de corte para a consideração da síndrome (22). A quarta Edição (DSM-IV) (23) vai além, reorganizando 18 critérios diagnósticos em dois blocos: (a) desatenção e (b) hiperatividade/impulsividade, requerendo para o diagnóstico um mínimo de 6 de uma lista de 9 sintomas (24). Com isto resolveu a disputa histórica entre a desatenção e a hiperatividade/impulsividade, retirando qualquer hierarquia entre estas dimensões. O DSM-IV estabelece três subtipos: (1) predominantemente desatento (2) predominantemente hiperativo/impulsivo, e (3) combinado. A revisão do texto do DSM-IV, publicada sob a rubrica de DSM-IV-TR (25), em 2000, não alterou estes três critérios de forma significativa. Já a décima Edição da CID (CID-10) (26) de 1992, por sua vez, manteve a definição de TDAH sob o nome Transtorno Hiperativo. Estas diferenças na definição e abrangência permanecem até hoje e resultam em diferenças importantes nas estimativas de prevalência e conduta entre diversos países.

### **1.9 A Persistência nos Adultos:**

A síndrome do TDAH foi a princípio considerada como um quadro ocorrendo basicamente em crianças, regredindo gradualmente com a idade. Wender (17) foi um dos

primeiros a considerar a possibilidade de permanência da síndrome no adulto. Hoje em dia já está bem estabelecido que uma proporção substancial das crianças se mantém com transtorno após a adolescência, o que já foi incluído nos critérios da CID e DSM.

INSERIR TABELA 1

INSERIR TABELA 2

## 2. Epidemiologia:

### 2.1 Introdução:

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) ocorre em todas as faixas etárias da população, sendo considerado um dos transtornos mais comuns na infância, com uma prevalência segundo o DSM-IV-TR (25) de cerca de 3 a 7% nas crianças em idade escolar. A literatura nesta faixa etária é bastante desigual e sujeita a inúmeras influências. Existe evidência de alta variabilidade entre diferentes populações, com taxas de ponto-prevalência entre 0,78% em escolares de Hong Kong (27) e 26% em estudantes americanos (28). Uma revisão de 19 estudos encontrou uma variabilidade nas taxas de ponto-prevalência entre 2 e 17% (29). Outra revisão de 50 estudos utilizando diversas versões do DSM encontrou prevalências semelhantes entre diversos países, mas excluiu sistematicamente os estudos utilizando a CID, impedindo a comparação entre os sistemas diagnósticos (30). Uma meta-análise rigorosa de amostras escolares e comunitárias selecionou 85 estudos entre 1978 e 2004, identificando idade escolar, gênero masculino, fonte de informação e critério diagnóstico como os principais responsáveis pela variação na prevalência nos estudos de TDAH (31). O mesmo estudo identificou que a variabilidade dos achados refletia essencialmente diferenças metodológicas. Quando os mesmos critérios foram aplicados, uma proporção considerável da variabilidade na prevalência desapareceu (32), apesar de permanecer ainda sem resolução a questão de validade do diagnóstico (CID *versus* DSM). Diversos fatores podem influenciar os achados dos estudos epidemiológicos, tais como diferenças reais entre as populações, sexo, idade e classe social, critérios diagnósticos, tipo de amostras (clínicas, escolares ou comunitárias), definição de prejuízo no desempenho e tipos de contextos atingidos pelo transtorno, tipos de instrumentos de *screening* utilizados, ponto de corte (“*cut-off*”) empregado, fontes de informação (familiares, professores e/ou pacientes), forma de combinação de informações, instrumentos adicionais (escalas ou entrevistas clínicas), entre outros. A heterogeneidade de métodos de diagnóstico dificulta a interpretação das discrepâncias na literatura, e acabam tendo conseqüências na prática clínica (33), devido a variação no número de indivíduos que serão tratados (9). Uma conseqüência foi o aumento de quatro vezes no número de crianças tratadas nos E.U.A. entre 1987 e 1997 (34).

Os estudos epidemiológicos em relação ao diagnóstico da síndrome apresentam as mesmas dificuldades encontradas no diagnóstico psiquiátrico em geral. O diagnóstico do TDAH é baseado em comportamentos que também são observados em populações normais, tem pelo menos três apresentações e não possui um grupo central de sintomas específicos. A seguir são comentados os principais problemas metodológicos existentes em relação ao diagnóstico, com o objetivo de habilitar o leitor a percorrer e se orientar na literatura existente sobre a epidemiologia do transtorno.

## 2.2 Aspectos Culturais:

Embora freqüentemente desconsiderados e difíceis de medir, os fatores culturais podem influenciar a percepção e a tolerância aos sintomas por parte dos pesquisadores, profissionais e sociedade em geral e, conseqüentemente, a chamada prevalência administrativa (grau de reconhecimento institucional) da condição (7, 8, 35). Os professores são muito importantes na detecção do transtorno, e são influenciados por fatores ambientais, como o número de alunos dentro da classe, treinamento prévio, experiência e atitudes frente ao comportamento admissível socialmente e preferências sobre práticas disciplinares para os desviantes das normas culturais e sociais (36).

## 2.3 Tendências Históricas dos Critérios Diagnósticos:

Os critérios diagnósticos do TDAH sofreram numerosas mudanças ao longo dos últimos 100 anos. Embora as diversas definições refiram-se grosseiramente à mesma síndrome, elas refletem interesses particulares e concepções etiológicas que resultam em diferentes estimativas de prevalência (37). Seus critérios diagnósticos representam a operacionalização do conceito do transtorno predominante no momento. Apesar dos dois maiores sistemas classificatórios atuais, o DSM e a CID terem tentado uniformizar suas definições, não conseguiram eliminar todas as diferenças.

A primeira explicação para a diferença nas estimativas de prevalência reside nas diferenças de critérios entre a versão DSM-IV-TR (25) e a CID-10 (26). Estas duas edições apresentam critérios e categorias clínicas diferentes para definir o TDAH. A CID-10 possui uma única categoria, de Transtorno Hiperativo, que não existe no DSM-IV-TR, e que é caracterizada por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade em várias áreas de relação da criança, com prejuízo difuso e início antes dos seis anos de idade. No DSM-IV-TR, estes comportamentos são descritos dentro do subtipo combinado. A CID-10 também restringe mais o diagnóstico em presença de comorbidades. Estas diferenças têm conseqüências nas taxas de prevalência, com cerca de 1-2% das crianças recebendo o diagnóstico quando os critérios da CID-10 são aplicados. Por exemplo, um grande estudo epidemiológico no Reino Unido encontrou taxas de prevalência do Transtorno Hiperativo de 1,4% (38). Já o DSM-IV-TR não exige prejuízo tão difuso, requer idade de início antes dos sete anos e é mais flexível em relação ao diagnóstico na presença de comorbidades, resultando em médias mais altas de prevalência, entre 4 e 8 % (7). Além disso, o DSM-IV-TR é mais inclusivo que a CID-10. A idade de início dos sintomas foi arbitrariamente estipulada em 7 anos no DSM-IV-TR. Alguns peritos sugerem que este critério seja abrandado (39), uma vez que os sintomas do subtipo desatento podem ser notados após os sete anos de idade. Um estudo em escolas nos E.U.A. que incluiu casos com início de sintomas após os sete anos de idade resultou em aumento de prevalência de 22% (40).

Mesmo entre as diferentes Edições da DSM há diferenças importantes nas taxas de prevalência. Uma revisão sistemática de amostras comunitárias entre 6 e 12 anos resultou em uma prevalência de 6,8% para o DSM-III e 10,3% para o DSM-III-R (41). O DSM-IV e o DSM-IV-TR, atualmente em uso, possuem critérios mais inclusivos que o DSM-III-R. A simples comparação dos critérios do DSM-IV com o DSM-III-R em uma mesma amostra de crianças aumentou a prevalência em até 60% em alguns estudos (42).

## 2.4 Sexo e Idade:

A prevalência do TDAH varia de acordo com a idade estudada, sofrendo um decréscimo na adolescência e idade adulta. Uma coorte de 1420 crianças avaliadas seqüencialmente demonstrou uma queda na prevalência do TDAH, de 2,2% aos 9 anos para 0,3% aos 16

anos (44). Meninas são comumente menos afetadas e menos tratadas que meninos, com taxas de 1,6%, comparado com 5,1%, em um estudo de 8771 indivíduos de 3 a 18 anos nos E.U.A. (34). Algumas amostras clínicas encontraram proporções entre meninos e meninas de até 9 para 1, embora a maioria dos estudos situe-se entre 2 a 3 para 1 (45, 46, 47). Uma maior proporção de casos do subtipo desatento entre as meninas poderia ser a responsável pela menor prevalência neste sexo, refletindo na verdade um baixo reconhecimento do subtipo neste gênero (40).

## **2.5 Origem da Amostra:**

A maioria dos estudos em TDAH é realizada com amostras clínicas de crianças. Estes trabalhos têm a vantagem de envolverem avaliações extensas para cada indivíduo, e a desvantagem de que estas crianças não representam a maioria das crianças na comunidade, uma vez que amostras clínicas tendem a incluir casos mais graves e complicados. Amostras comunitárias freqüentemente levam em conta apenas a informação dos pais ou responsáveis, sem a opinião dos professores, enquanto amostras de escolas tendem a contabilizar apenas a informação dos professores. Assim, o desafio da pesquisa epidemiológica em população geral é o de avaliar um grande número de pessoas com uma metodologia que dê acesso adequado à psicopatologia de interesse.

## **2.6 Tipo de Rastreamento (Screening):**

Os estudos epidemiológicos de base populacional geralmente utilizam um primeiro instrumento, como uma escala de sintomas, para rastreamento da população estudada, seguido de uma avaliação mais extensa dos casos considerados positivos para confirmação diagnóstica. A utilização de instrumentos de rastreamento baseados em CID-10 ou DSM-IV pode alterar a prevalência encontrada. A *Escala de Conners* para pais e professores (48) e o *Child Behavior Checklist* (CBCL) (49) freqüentemente são utilizadas para rastreamento de TDAH. Estas escalas definem dimensões cujos extremos são considerados de importância clínica. As estimativas de prevalência estão relacionadas ao ponto de corte estabelecido nestas escalas de sintomas, e podem variar amplamente com o mesmo (50). O uso de escalas para pais e professores ou entrevistas sobre o comportamento da criança nos últimos 6 meses continuam a ser os mais importantes procedimentos diagnósticos disponíveis (36). Mas o uso apenas de entrevistas clínicas pode subestimar a prevalência real do transtorno. As taxas de prevalência encontradas são maiores quando o diagnóstico é feito por escalas e menores quando por entrevistas clínicas estruturadas (51). Por outro lado, o uso de escalas ou entrevistas diagnósticas estruturadas ao invés de entrevistas clínicas semi-estruturadas pode não permitir o julgamento clínico necessário à avaliação de casos mais complexos, provavelmente aumentando as taxas de prevalência, com inclusão de pacientes que apresentam outros diagnósticos. (52). Além disto, alguns instrumentos utilizam escalas com quatro possibilidades de resposta, de acordo com a freqüência, e a escolha do ponto de corte da freqüência pode alterar significativamente a prevalência (quando se define "freqüentemente" e "muito freqüentemente" como item positivo, se obtém taxas mais altas de prevalência do que quando se inclui somente o "muito freqüentemente") (53, 40).

## **2.7 Perdas Amostrais:**

A maneira com que os estudos lidam com as perdas amostrais também influencia a prevalência. Pais que se recusam a responder sobre casos selecionados pelos professores

podem corresponder a falsos negativos. Os pais podem não aceitar diagnósticos psiquiátricos por temor a estigmatização ou rotulagem, ou por serem contra medicações por princípio. Um estudo americano obteve uma prevalência de TDAH de 12,7% baseado em dados completos, e estimou 16,1% com a suposição, sem confirmação, de que as perdas que ocorreram por recusa de participação dos pais envolviam casos positivos (40).

## **2.8 Tipo de Fonte de Informação:**

O DSM-IV-TR não especifica exatamente como deve ser combinada a informação de diferentes fontes. A ausência de padronização neste processo influencia quem vai ser considerado um caso e em que subtipo será enquadrado. As estimativas de prevalência são particularmente sensíveis a quem vai ser perguntado, ao que vai ser perguntado e a como a informação vai ser combinada (36). Alguns estudos exigem algum grau de concordância entre pais e professores, pelo menos, por exemplo, três sintomas em outro contexto, além dos seis sintomas em algum contexto principal (escola ou família) (40). Outros estudos requerem pelo menos quatro sintomas no contexto adicional (54), e outros utilizam uma simples combinação de informações de diferentes fontes para cada sintoma (24) ou então seis sintomas em cada um dos dois contextos diferentes (55). Cada uma destas abordagens produz diferente estimativa de prevalência. Jensen et al (56) demonstraram que há aumento na prevalência de TDAH quando a informação é obtida de pais e crianças (15,1%) comparada à informação coletada apenas dos pais sem a criança (11,9%).

## **2.9 Uso de Medicação:**

Alguns estudos excluíram pacientes que já tinham o diagnóstico e que estavam medicados e com menos de seis sintomas, diminuindo a prevalência real do transtorno (42), enquanto outros incluíram estas crianças se elas estivessem sintomáticas durante o ano anterior à pesquisa (40).

## **2.10 Avaliação de Prejuízo:**

Os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade são comuns na infância e podem estar presentes mesmo no adulto que não apresenta prejuízo funcional. Estão continuamente distribuídos na população e só são considerados como suficientes para um diagnóstico psiquiátrico quando são anormais para o nível de desenvolvimento da criança e quando causam um prejuízo funcional evidente. O ponto de corte utilizado vai definir a prevalência encontrada naquela população. Estudos que apenas aplicam escalas de TDAH sem levar em conta o prejuízo associado inflam as taxas de prevalência com pessoas que não podem ser consideradas doentes pelos critérios atuais que exigem desempenho prejudicado. Assim, Wolraich et al (53) encontraram uma redução na prevalência de 12,5% para 7% em uma amostra após aplicarem o critério de ocorrência de prejuízo no desempenho da pessoa. Por outro lado, pessoas portadoras de quadros subclínicos (ou seja, um número insuficiente de sintomas) porém com disfunção, embora não sejam relevantes para a pesquisa epidemiológica, podem ter importância nos contextos clínicos, exigindo tratamento apesar de não preencherem completamente os critérios para o diagnóstico. Isto é particularmente interessante quando se revisa os critérios do DSM-IV-TR, que exige o número mínimo de seis sintomas em pelo menos uma das dimensões de desatenção ou hiperatividade/impulsividade. Desta forma, um sujeito pode apresentar 10 sintomas (cinco em cada dimensão), além de prejuízo funcional em vários contextos, e mesmo assim não receber o diagnóstico. Alguns estudos (57) sugerem o uso de escalas como a Escala de Avaliação Global de Funcionamento, a CGAS (58) para a determinação de prejuízo funcional. Professores muito cobrados pelos pais e pela escola podem ser pouco

tolerantes com os alunos e tenderem a considerá-los “em prejuízo” (e conseqüentemente, casos) mais facilmente. Nos E.U.A., portadores de TDAH são considerados elegíveis para serviços especiais de educação que lhes dão algumas vantagens escolares, o que pode ter aumentado a entrada de crianças em tratamento (34). Por outro lado, sendo estes recursos limitados, os professores também podem evitar sugerir o diagnóstico, caso os serviços especiais estejam lotados.

### **2.11 Avaliação de Comorbidades:**

Diferentes condições clínicas, como transtorno de conduta, transtornos cognitivos, transtorno opositor desafiante, depressão, transtorno bipolar e ansiedades podem mimetizar e confundir o diagnóstico, alterando as taxas de prevalência se não especificamente abordados e discriminados (36). Este problema pode ser mais evidente quando escalas estruturadas são aplicadas por entrevistadores sem treinamento clínico, sem avaliar as comorbidades específicas. As estimativas das comorbidades também variam com o tipo de instrumento de medida utilizado para sua determinação.

### **2.12 Variações Culturais: Cultura Latino-Americana:**

Pineda et al (45) avaliaram a prevalência de TDAH em uma amostra de 341 escolares entre 4 e 17 anos na Colômbia, encontrando 17,1% de indivíduos com o transtorno, sendo 9,4% combinados, 6,7% desatentos e 1% hiperativos. Crianças dos estratos sócio-econômicos inferiores foram duas vezes mais afetadas que as dos mais altos. Outro estudo venezuelano apresentou uma estimativa de 10,15% de prevalência, com 394 escolares entre 3 e 13 anos, sendo 7,61% do subtipo combinado, 0,51% desatentos e 2,03% hiperativos (46). Em ambos os estudos, as taxas em meninos foram mais altas do que em meninas (21,8% para 10,9% e 7,1% para 3,05%, respectivamente).

No Brasil, Guardiola et al, (59) avaliaram 484 indivíduos em escolas públicas e privadas de Porto Alegre, encontrando uma prevalência de 18% utilizando o DSM-IV, mas sem informações dos pais. Cerca de 25% dos meninos e 11% das meninas foram considerados positivos para o transtorno. A estimativa foi reduzida para 3,5% quando se associou critério neuropsicológico ao DSM-IV (entretanto, este critério não faz parte da definição psiquiátrica atual do transtorno). Também em Porto Alegre, Rohde et al (57) avaliaram em escolas públicas 1013 adolescentes de 12 a 14 anos, utilizando o DSM-IV e um ponto de corte de 70 ou menos na escala CGAS (58) como definidor de prejuízo. Cerca de 5,8% dos adolescentes apresentaram o transtorno, com uma comorbidade de 47,8% para transtorno de conduta e opositor-desafiante. Dos casos identificados, 52,2% foram do subtipo combinado, 34,8% do desatento e 13% de hiperativo/impulsivo. Vasconcelos et al (47) avaliaram 403 crianças de baixa renda de 6 a 15 anos em uma única escola pública de Niterói (RJ), sem avaliar de forma sistemática as comorbidades. Encontraram uma prevalência total de 17,1%, distribuídos em 39,1% do subtipo desatento, 37,7% de combinado e 23,2% de hiperativo/impulsivo. Dias et al.(60) validaram o Questionário Abreviado de Conners (48) para professores em uma amostra de 979 crianças em escolas públicas de João Pessoa, encontrando uma prevalência de 4,1% para meninos e 1,8% para meninas naquele grupo. Em outro estudo de Andrade et al. (61) em uma amostra de 116 adolescentes infratores entre 12 e 19 anos, os achados de TDAH foram muito mais expressivos: 54% apresentaram o transtorno, além de diversas outras comorbidades. Merece destaque o fato de que 93% destes infratores nunca foram tratados para qualquer transtorno psiquiátrico.

### **2.14 Critérios para Adultos:**

A prevalência do TDAH em adultos está na dependência dos critérios diagnósticos e da definição de remissão utilizada para esta faixa etária. A definição de remissão tem todas as complexidades da definição de início de transtorno, ou seja, quando o limiar de sintomas é atingido, em intensidade ou quantidade. Como regra, uma certa proporção dos pacientes com TDAH apresenta uma atenuação dos seus sintomas com a idade. Alguns estudos de longa duração são baseados em amostras clínicas altamente selecionadas, que provavelmente incluem pacientes com mais comorbidades e prejuízo no desempenho do que casos de TDAH na população geral (36). Em uma amostra acompanhada por quatro anos (62), 120 pacientes com TDAH pelo DSM-III-R obtiveram uma redução dos seus sintomas, mas raramente alcançaram remissão funcional satisfatória, definida pelos autores como pontuação abaixo de um terço do máximo de sintomas possível e escores acima de 60 na escala GAF. Existem três estudos longitudinais que seguiram crianças até a fase adulta. Weiss et al (63) acompanharam por 15 anos 63 crianças hiperativas, sem utilizar critérios diagnósticos formais nos adultos, e evidenciaram que cerca de metade se manteve na vida adulta com sintomas de intensidade leve a severa e com prejuízo funcional. Manuzza et al (64) acompanharam 207 crianças em duas amostras. Aos 25 anos, cerca de 11% em uma das amostras e 4% noutra tinha permanecido com o diagnóstico de TDAH. Rasmussen e Gilberg (65) acompanharam 61 crianças por cerca de 15 anos. Aos 22 anos de idade, 49% da amostra apresentava "marcados" sintomas de TDAH. Murphy e Barkley (66) avaliaram 720 motoristas buscando revalidação para suas licenças de direção e encontraram 4,7% de casos de acordo com os critérios da DSM-IV. Populações mais específicas, embora com resultados pouco generalizáveis, podem apresentar índices bem mais significativos do transtorno. Assim, Eyestone e Howell (67) avaliaram 102 presidiários masculinos pelo DSM-III-R e critérios de Utah (17), e encontraram uma prevalência de 25,5% de TDAH nesta amostra. Em um recente estudo de 1000 adultos de amostra representativa da população americana avaliada por telefone, determinou prevalência de cerca de 3% de acordo com o DSM-IV para TDAH. Adicionalmente, um terço dos mesmos recebeu o diagnóstico após os 18 anos (68).

### **3. Conclusão:**

Os desenvolvimentos do diagnóstico do TDAH acompanharam a história da psiquiatria ao longo do último século. Muito esforço foi despendido na busca de um esclarecimento deste quadro. A situação evoluiu de uma nosologia inicial confusa para a era atual dos manuais diagnósticos e dos estudos sistemáticos com amostras representativas. Mesmo assim, a pesquisa epidemiológica do TDAH segue enfrentando dificuldades substanciais. A determinação da distribuição do transtorno na população permanece em discussão e está na dependência de diversos fatores, entre eles o modo como a condição é definida e de como os estudos de prevalência são delineados e implementados. Em diversos momentos da pesquisa epidemiológica sobre o TDAH, são necessárias decisões entre variadas opções metodológicas que vão influenciar significativamente as estimativas finais obtidas. Estas opções expõem a sensibilidade dos critérios diagnósticos e instrumentos de pesquisa a mudanças relativamente pequenas de conteúdo ou método de pesquisa. Estas escolhas idealmente devem ser claramente e consensualmente definidas, além de baseadas na melhor evidência empírica disponível, para que as taxas de prevalência encontradas possam ser mais comparáveis e menos discrepantes do que são atualmente. Mesmo assim, este transtorno é considerado um dos mais frequentes na infância e adolescência, permanecendo em um número considerável de adultos sob a forma de um problema que requer atenção e tratamento continuados.

#### 4. Bibliografia:

1. EATON, W.W. Studying the natural history of psychopathology. In: TSUANG, M.T.; TOHEN, M. (edit.). Textbook in Psychiatry Epidemiology. 2a edição. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2002. Capítulo 9, p.215-238.
2. REGIER, D.A.; BURKE, J.D. Epidemiology. In: SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. CD-Room.
3. ROBINS, E.; GUZE, S.B. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. Am J Psychiatry, v.126, p.983-987, 1970.
4. JADAD, A.R. et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an annotated bibliography and critical appraisal of published systematic reviews and metaanalyses. Can J Psychiatry, v.44, n.10, p.1025-35, 1999.
5. SPENCER, T. et al. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. J Clin Psychiatry, v.59 (suppl.7), p.59-68, 1998.
6. ZWI, M.; YORK, A. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: validity unknown. Advances in Psychiatric Treatment, vol.10, p.248-59, 2004.
7. KAPIL, S.S.; TAYLOR, E.A. Heterogeneity and comorbidity in hyperactivity disorders. Medscape. April 2003. Disponível em: < <http://www.medscape.com/viewprogram/2345> > Acesso em: agosto 2004.
8. TIMIMI, S.; TAYLOR E. ADHD is best understood as a cultural construct. Br J Psychiatry, v. 184, p.8-9, 2004.
9. REY, J.M.; SAWYER, M.G. Are psychostimulants being used appropriately to treat child and adolescent disorders? Br J Psychiatry, v.182, p.284-6, 2003.
10. "HENRICH HOFFMANN". Disponível em: < [www.kirjasto.sci.fi/hhoffman.htm](http://www.kirjasto.sci.fi/hhoffman.htm) >, acesso em: agosto 2004.
11. STILL, G.; TREDGOLD, A. Some abnormal psychical conditions in children. Lancet, v.1, p.1008-12, 1077-82, 1163-68, 1902.
12. BARKLEY, R.A. History. In: A Handbook for Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 2a edição. New York: The Guilford Press, 1998. Capítulo 1, p.3-55.
13. CONNERS, C.K. Forty years of methylphenidate treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Attention Disorders, vol.6, (suppl.1), p. s17-s30, 2002.
14. BRADLEY, W. The behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry, v.94, p.577-85, 1937.
15. RUTTER, M. Syndromes attributable to "minimal brain dysfunction" in childhood. Am J Psychiatry, v.139, p.21-33, 1982.

16. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (2<sup>nd</sup>. ed). Washington, DC: Author, 1968.
17. WENDER, P. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. New York: Oxford University Press, 1995.
18. DOUGLAS, V.I. Stop, look, listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J of Behavioural Science*, v.4, p.259-82, 1972.
19. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1980.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 9<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO, 1978.
21. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th ed. revised. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1987.
22. SPITZER, R.I.; DAVIES, M.; BARKLEY, R.A. The DSM-III field trial for Disruptive Behavior Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. v.29, p.690-7, 1990.
23. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.
24. LAHEY, B.B. et al. DSM-IV field trials for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, v.151, p.1673-85, 1994.
25. ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4<sup>a</sup> ed., texto revisado (DSM-IV-TR). Porto Alegre: ArtMed, 2000.
26. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: ArtMed, 1993.
27. LEUNG, P.W. et al. The diagnosis and prevalence of hyperactivity in Chinese schoolboys. *Br J Psychiatry*, v. 168, p.486-96, 1996.
28. NEWCORN, J.H. et al. Parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: implications for case identification. *J Dev Behav Pediatr*, v.15, p.86-91, 1994.
29. SCAHILL, L.; SCHWAB-STONE M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v.9, p.541-55, 2000.
30. FARAONE, S.V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, v.2, n.2, p.104-113, june 2003
31. POLANCZYK, G.; LIMA, M.S.; ROHDE, L.A. Attention-deficit/hyperactivity disorder prevalence around the world: What are the real sources of variation in estimates? In: 16<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY AND ALLIED PROFESSIONS, 2004, Berlin. Scientific Proceedings.
32. ANDERSON, J.C. Is childhood hyperactivity the product of western culture? *Lancet*, v.348, p.73-4, 1996.
33. VOLKMAR, F.R. Changing perspectives on ADHD. *Am J Psychiatry*, v. 160, n.6, p.1025-27, 2003.
34. OLFSON, M. et al. National trends in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, v.160, p.1071-77, 2003.
35. SWANSON, J.M. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, v.351, p.429-33, 1998.

36. ROWLAND, A.; LESESNE, C.; ABRAMOWITZ, A. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, v.8, p.162-70, 2002.
37. ARNOLD, L.E. Contemporary diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder. 2 ed. Pennsylvania: Handbooks in Health Care, 2002.
38. MELTZER, H. et al. Mental Health of Children and Adolescents in Great Britain. ONS. London: The Stationery Office; 2000.
39. APPLGATE, B. et al. Validity of age-of-onset criterion for ADHD: a report from DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.36, p.1211-21, 1997.
40. ROWLAND, A.S. et al. Studying the epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder: screening method and pilot results. *Can J Psychiatry*, v. 46, p.931-40, 2001.
41. GREEN, M. et al. Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Rockville, MD: Agency for health care policy and research. Technical Review number 3. AHCPR Publication number 99-0050, 1999.
42. WOLRAICH, M.L. et al. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hiperactivity disorder in a county wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.35, p.319-24, 1996.
43. BAUMGAERTEL, A. et al. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.34, p.629-38, 1995.
44. COSTELLO, E.J. et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, v. 60, p.837-44, 2003.
45. PINEDA, D.A. et al. Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por deficit de atención en una comunidad colombiana. *Rev Neurol*, v.32, n.3, p.217-22, 2001.
46. MONTIEL-NAVA, C.; PEÑA, J.A.; MONTIEL-BARBERO, I. Datos epidemiológicos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en una muestra de niños marabinos. *Rev Neurol*, v.37, n. 9, p.815-19, 2003.
47. VASCONCELOS, M.M. et al. Prevalência do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade numa escola pública primária. *Arq Neuropsiquiatr*, v.61, n.1, p.67-73, 2003.
48. CONNERS, C.K. *Conners' rating scales-revised: technical manual*, North Tonawanda (NY): Multi-Health systems Inc, 1997.
49. ACHENBACH, T.M. *Manual for the child behavior checklist/4-18*, Burlington (VT): Univ of Vermont; 1991.
50. BOYLE, M.H. et al. Identifying thresholds for classifying childhood psychiatric disorder: issues and prospects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.35, n.11, p.1440-8, 1996.
51. LORD J; PASLEY S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. Appraisals Groups, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Aaugust 2000.
52. ZAMETKIN, A.J.; ERNST, M. Problems in the management os attention-deficit/hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, v.340, p.40-46, 1999.
53. WOLRAICH, M.L. et al. Examination of DSM-IV criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Dev Behav Pediatr*, v.19, p.162-68, 1998.

54. MOTA, V.L.; SCHACHAR, R.J. Reformulating attention-deficit/hyperactivity disorder according to signal detection theory. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 39, p.1144-51, 2000.
55. GOMEZ, R. et al. DSM-IV AD/HD: confirmatory factor models, prevalence, and gender and age differences based on parent and teacher rating of Australian primary school children. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 40, p.265-74, 1999.
56. JENSEN, O.S. et al. Parent and child contributions to diagnosis of mental disorder: are both informants always necessary? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.38, n.12, p.1569-79, 1999.
57. ROHDE, L.A. et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbidity conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.38, n.6, p.716-22, 1999.
58. SHAFFER, D. et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*, v.40, p.1228-31, 1983.
59. GUARDIOLA, A.; FUCHS, F.D.; ROTTA, N.T. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in students. *Arq Neuropsiquiatr*, v.58, n.2-b, p.401-7, 2000.
60. DIAS, M.R.; BARBOSA, G.A.; ANDRADE, A. Adaptação do questionário abreviado de Conners para professores: uma avaliação psicométrica. *Rev Psiquiatr Rio Gd do Sul*, v.19, n.3, p.202-10, 1997.
61. ANDRADE, R.C.; SILVA, V.A.; ASSUMPÇÃO Jr., F.B. Preliminary data on the prevalence of psychiatric disorders in Brazilian male and female juvenile delinquents. *Braz J Med Res*, v.37, n.8, p.1155-60, 2004.
62. BIEDERMAN, J.; MICK, E.; FARAONE, S.V. Age-dependent decline of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, v.157, n.5, p.816-818, 2000.
63. WEISS, G. et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad of Child Psychiatry*, v.24, p.211-30, 1985.
64. MANUZZA, S. et al. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, v.50, p.565-76, 1993.
65. RASMUSSEN, P.; GILLBERG, C. Natural outcome of ADHD with development coordination disorder at age 22 years. A controlled longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.39, p.1424-31, 2000.
66. MURPHY, K.; BARKLEY, R. Prevalence of ADHD in adult licensed drivers: implications for clinical diagnosis. *J Attent. Disorders*, v.1, p.147-61, 1996.
67. EYESTONE, L.L.; HOWELL, R.J. An epidemiological study of attention-deficit hyperactivity disorder and major depression in a male prison population. *Bull Am Acad Psychiatry Law*, v.22, p.181-93, 1994.
68. FARAONE, S. Prevalence of adult ADHD in the U.S. In: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION ANNUAL MEETING, 2004, New York. New Research Abstracts. New York: APA, p.165, 2004.

## Anexos - tabelas 1 e 2

| Diretrizes Diagnósticos para Transtorno Hiperativo na CID-10  |
|---|
| <p>As características fundamentais são atenção comprometida e hiperatividade: ambas são necessárias para o diagnóstico e devem ser evidentes em mais de uma situação (p. ex. casa, classe, clínica).</p> <p>A atenção comprometida é manifestada por interromper tarefas prematuramente e por deixar atividades inacabadas. As crianças mudam freqüentemente de uma atividade para outra, parecendo perder o interesse em uma tarefa porque se distraem com outras (embora estudos de laboratório geralmente não mostrem um grau inusual de distratibilidade sensorial ou perceptiva). Esses déficits na persistência e na atenção devem ser diagnosticados apenas se forem excessivos para a idade e QI da criança.</p> <p>A hiperatividade implica em inquietação excessiva, em especial em situações que requerem calma relativa. Pode, dependendo da situação, envolver correr e pular ou levantar do lugar quando é esperado ficarem sentadas, loquacidade e algazarra excessivas ou inquietação e se remexer. O padrão para julgamento deve ser que a atividade é excessiva no contexto do que é esperado na situação e por comparação com outras crianças da mesma idade e QI. Este aspecto de comportamento é mais evidente em situações estruturadas e organizadas que necessitam de um alto grau de autocontrole de comportamento.</p> <p>Os aspectos associados não são suficientes ou mesmo necessários para o diagnóstico, mas ajudam a sustentá-lo. Desinibição em relacionamentos sociais, imprudência em situações que envolvem algum perigo e zombarias impulsivas das regras sociais (como mostradas por intromissões e interrupções das atividades dos outros, respostas prematuras a questões antes que elas tenham sido completadas ou dificuldades de esperar a sua vez ) são todas características de crianças com esse transtorno.</p> <p>Transtornos de aprendizado e inabilidade motora ocorrem com bastante freqüência e devem ser codificados separadamente (sob F80- F89) quando presentes; eles não devem, entretanto, ser parte do diagnóstico real do transtorno hiperativo.</p> <p>Sintomas de transtorno de conduta não são critérios nem de exclusão nem de inclusão para o diagnóstico principal, mas a sua presença ou ausência constitui a base para a principal subdivisão do transtorno.</p> <p><b>Os problemas característicos de comportamento devem ter início precoce (antes da idade de 06 anos) e longa duração. Entretanto, antes da idade de entrada na escola, a hiperatividade é difícil de ser reconhecida devido à ampla variação normal; somente níveis extremos devem levar a um diagnóstico em crianças pré-escolares.</b></p> <p>O diagnóstico de transtorno hiperativo pode ainda ser feito na vida adulta. Os fundamentos são os mesmos, mas a atenção e a atividade devem ser julgadas com referência a normas apropriadas do desenvolvimento. Quando a hiperatividade esteve presente na infância, mas desapareceu e foi seguida por outra condição, tal como transtorno de personalidade anti-social ou abuso de substância, a condição atual, em vez da anterior, é codificada.</p> |

A. Ou (1) ou (2)

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

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade:

- (g) freqüentemente dá respostas precipitadas antes das perguntas terem sido completamente formuladas
- (h) com freqüência tem dificuldade para aguardar sua vez
- (i) freqüentemente interrompe ou se intromete em assuntos alheios (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção causadores de comprometimento estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

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

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

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Global do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade).

Codificar com base no tipo:

- F90.0 - 314.01 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Tipo Combinado: se tanto o Critério A1 quanto o Critério A2 são satisfeitos durante os últimos 6 meses.
- F98.8 - 314.00 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Tipo Predominantemente Desatento: Se o Critério A1 é satisfeito, mas o Critério A2 não é satisfeito durante os últimos 6 meses.
- F90.0 - 314.01 Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Tipo Predominantemente Hiperativo-Impulsivo: Se o Critério A2 é satisfeito, mas o Critério A1 não é satisfeito durante os últimos 6 meses.
- F90.1 Transtorno Hipercinético de Conduta. Transtorno Hipercinético associado a Transtorno de Conduta (categoria existente apenas no CID-10, o DSM-IV-TR lista ambos os transtornos como entidades distintas).

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

## **Manual de Preenchimento do Protocolo do Ambulatório**

## **Manual de Preenchimento do Protocolo do Ambulatório de TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) DO ADULTO do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/UFRGS.**

O ambulatório de TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH) DO ADULTO do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/UFRGS tem por objetivo o atendimento a pacientes portadores de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade associado à pesquisa. O atendimento é realizado por médicos psiquiatras e psicólogos ligados a diversos projetos de pesquisa. Os pacientes chegam ao ambulatório através da procura espontânea (auto-identificação do diagnóstico devido à divulgação da mídia) ou pelo encaminhamento da ASSOCIAÇÃO GAÚCHA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO (ADGA). Inicialmente realiza-se uma entrevista semi-estruturada com fins diagnósticos. Uma vez preenchendo os critérios diagnósticos conforme o DSM IV para TDAH, e não apresentando nenhum critério de exclusão (sintomas psicóticos no presente ou passado ou alguma patologia neurológica) os pacientes são orientados quanto à finalidade do estudo através da leitura e assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO. Os pacientes que não preenchem os critérios diagnósticos de TDAH ou apresentam algum critério de exclusão são encaminhados a outros serviços para acompanhamento. Após esta etapa inicial, a avaliação segue completando-se o restante do protocolo de pesquisa.

O protocolo de pesquisa compreende, desde o momento da avaliação inicial do paciente até a avaliação do resultado do tratamento, as seguintes escalas:

- **K-SADS (DSM-IV) para TDAH – passado**
- **K-SADS (DSM-IV) para TDAH – presente**
- **Escala para avaliação do TRANSTORNO OPOSICIONAL DESAFIANTE (atual e passado).**
- **Escala de avaliação de TRANSTORNO DE CONDUTA ANTI-SOCIAL (antes e depois dos 15 anos).**
- **Preenchimento dos dados demográficos, clínicos e história do desenvolvimento psicomotor do paciente.**
- **SCID I – IV**
- **MTA SNAP – IV**
- **ESCALA DE SINTOMAS ATUAIS E PASSADOS – questionário pessoal.**
- **ESCALA DE SINTOMAS ATUAIS E PASSADOS – questionário preenchido por familiar ou pessoa íntima.**
- **INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER (TCI).**
- **Coleta de sangue.**
- **Aplicação de testagem neuropsicológica.**
- **Início do tratamento (escala inicial).**
- **Avaliação pós-tratamento (escala final).**

Instruções de preenchimento das escalas e condução do seguimento do paciente:

No primeiro contato com o paciente, informa-se o mesmo da finalidade do ambulatório (pesquisa) e de que o mesmo só seguirá em atendimento caso preencha os critérios de inclusão sem nenhum dos critérios de exclusão. O atendimento será mantido por um período de 6 meses, período em que o paciente deve procurar outro local para manutenção posterior do seu tratamento. O tratamento será medicamentoso, direcionado aos sintomas de déficit

de atenção e/ou hiperatividade levando-se em consideração alguma co-morbidade porventura presente.

Inicia-se o atendimento pela aplicação da escala K-SADS (DSM-IV).

#### 1. APLICAÇÃO DA ESCALA K-SADS (DSM-IV):

O primeiro instrumento a ser aplicado é o K-SADS (DSM-IV) para TDAH - passado e atual. O entrevistador deve ler cada uma das perguntas de A1 a A9, de B1 a B9, de C1 a C3, conforme elas são escritas, repetir e esclarecer se necessário, inclusive com exemplos. Deverá ser circulado, para cada pergunta o número "0" se a resposta for "ausente" e o número "1" se a resposta for "presente". Após coletar todas essas respostas com o paciente, o entrevistador deverá checar se o início dos sintomas foi antes dos 7 anos, e preencher os itens de CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS com base nas respostas anteriores do paciente. Preenchidos os critérios diagnósticos, para TDAH - passado e atual, subtipos hiperativo, desatento OU combinado deve-se avançar para o passo seguinte.

#### 2. ASSINATURA DO TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Solicitar a assinatura, em duas vias, do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO que deve ser lido para o paciente e esclarecidas as dúvidas sobre o mesmo. Uma das cópias fica com o paciente e a outra fica arquivada junto com os demais componentes do protocolo.

#### 3. APLICAÇÃO DA ENTREVISTA ESTRUTURADA PARA TRANSTORNO OPOSICIONAL DESAFIANTE:

Deverá ser aplicada a Entrevista estruturada para TRANSTORNO OPOSICIONAL DESAFIANTE - atual e passado. O entrevistador deve ler as perguntas conforme elas são escritas, repetir e esclarecer se necessário, inclusive com exemplos. Deverá ser circulado, para cada pergunta de 1 a 8, atual e passado, o número "0" se a resposta for "ausente" e o número "1" se a resposta for "presente". Ao final das 8 perguntas, o entrevistador deverá preencher os itens de CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS com base nas respostas anteriores do paciente.

#### 4. APLICAÇÃO DA ENTREVISTA ESTRUTURADA PARA TRANSTORNO CONDUTA ANTI-SOCIAL:

O entrevistador deve ler as perguntas conforme elas são escritas, repetir e esclarecer se necessário, inclusive com exemplos. Deverá iniciar com as perguntas "1 - antes dos 15 anos" de "a" a "f", explicando ao paciente que para responder ele deverá pensar no seu comportamento antes dos 15 anos; e após o entrevistador deverá passar para as perguntas "2 - depois dos 15 anos" de "a" a "f", explicando ao paciente que para responder ele deverá pensar no seu comportamento depois dos 15 anos. Para cada pergunta o entrevistador deverá circular "SIM" OU "NÃO", de acordo com a resposta do paciente. Com base nas respostas do paciente, o entrevistador deverá responder à pergunta: Há pelo menos 3 respostas "SIM" em 2 - depois dos 15 anos? Deverá assinalar "SIM" ou "NÃO", concluindo ou excluindo o diagnóstico de CONDUTA ANTI-SOCIAL.

#### 5. PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO SOBRE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS:

O entrevistador deverá preencher todos os campos, conforme indicação no próprio questionário, perguntando ao paciente.

Observações:

- No item ANOS DE ESTUDO deverá se preencher SEM contar os anos de repetência. Por exemplo: 1o grau - 1a a 8a séries: 8 anos, 2o grau: 1a a 3a séries: mais 3 anos, etc. Faculdade: contar o número de anos padrão do curso (ex: medicina - 6 anos), não levando em conta quantos anos a pessoa levou efetivamente para se formar.
- No item HISTÓRIA FAMILIAR deverá se indicar: não=0, sim=1 ou não sabe=2 se há ou não HF de transtorno psiquiátrico em familiares de primeiro grau (pai, mãe, irmãos ou filhos). INDICAR NÚMERO DE FILHOS E NÚMERO DE IRMÃOS QUE O PACIENTE POSSUI. Após, deverá se indicar na tabela a quantidade pessoas acometidas. Por exemplo: 3 de 5 irmãos acometidos por uso de álcool: deverá se preencher na junção da coluna "irmãos" e da linha "álcool": 3/5. (nunca se inclui o paciente).
- No item USO DE NICOTINA marcar o período de uso em anos. Por exemplo: se usou nicotina dos 15 aos 25 anos, marcar: **10** anos de uso. No item *número de cigarros por dia*, computar quantos cigarros o paciente fuma por dia. Se o paciente usa de 2 a 3 maços por dia, fazer a média ( $20+40=60/2=30$  – deverá se computar **30**).
- No item DATA DO DIAGNÓSTICO preencher com a data em que foi feito o diagnóstico anteriormente, se houve; ou com a data atual se o TDAH foi diagnosticado nesse momento.
- No item IDADE DO PRIMEIRO TRATAMENTO COM PSQUIATRA OU NEUROLOGISTA preencher com a idade do tratamento anterior, se houver, ou com a idade atual, se esse for o primeiro tratamento.
- No item IDADE DO DIAGNOSTICO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO, DISRITMIA, LESÃO CEREBRAL MÍNIMA preencher com a idade em que primeiro se fez algum desses diagnósticos, ou com a idade atual se essa é a primeira vez que o paciente recebe tal diagnóstico.

## 6. PREENCHIMENTO DO SCID I – IV:

O entrevistador deverá fazer as perguntas conforme o próprio manual do SCID I - IV, que deverá ter em mãos, e anotar as repostas nas folhas de respostas, que fazem parte do material do paciente. As folhas de respostas devem ser preenchidas circulando-se os números: "1", se diagnóstico ausente ou "3", se diagnóstico presente, para cada transtorno psiquiátrico, quando indicado, seguindo-se as instruções de preenchimento do próprio SCID I - IV.

## 7. INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO DOS SEGUINTEs QUESTIONÁRIOS:

O entrevistador deverá instruir o paciente a preencher os questionários abaixo. Os questionários deverão ser preenchidos pelo paciente, ou pessoa íntima, quando indicado, em casa, com base nas instruções contidas em cada um desses questionários e nas instruções dadas pelo entrevistador.

- MTA SNAP - IV - instruir o paciente a marcar com um "X" nos campos correspondentes a "nem um pouco", "um pouco", "bastante", ou "demais" para cada pergunta de "1" a "26", de acordo com o que ele (paciente) achar que melhor descreve seu comportamento nas situações das referidas perguntas.
- ESCALA DE SINTOMAS ATUAIS - QUESTIONÁRIO PESSOAL - instruir o paciente a preencher o questionário circulando os números "0", "1", "2" ou "3", correspondentes respectivamente a "nunca ou raramente", "algumas vezes", "freqüentemente" ou "muito freqüentemente", de acordo com o que ele (o paciente) achar que melhor descreve a freqüência com que os comportamentos ou situações

descritos se manifestam nele. Orientar o paciente a prestar atenção nos enunciados e os momentos da vida a que eles se referem (por exemplo: "durante os últimos 6 meses", "dos 5 aos 12 anos"). Se o item "idade de início dos sintomas" for preenchido com *desde sempre*, computar "1". Se forem marcadas duas idades de início, considerar a menor.

- ESCALA DE SINTOMAS ATUAIS - QUESTIONÁRIO PREENCHIDO POR FAMILIAR OU PESSOA ÍNTIMA - instruir o paciente a solicitar que algum familiar ou pessoa íntima, de preferência que tenha tido contato com o paciente na infância, preencha o questionário, baseado nas mesmas instruções dadas ao paciente para o preenchimento do questionário anterior. Em comparação com o anterior, esse questionário é acrescido, no final, de um conjunto de questões, que devem ser preenchidas circulando-se "sim" ou "não". Se o item "idade de início dos sintomas" for preenchido com *desde sempre*, computar "1". Se forem marcadas duas idades de início, considerar a menor.
- INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER - instruir o paciente a ler o cabeçalho da primeira página do instrumento, que indica como responder ao questionário. O paciente deverá marcar "V" ou "F" para cada uma das 240 questões, de acordo com o que melhor descreve suas opiniões pessoais e sentimentos. Orientar o paciente a marcar o "V" ou "F" ao lado do número da questão, à esquerda.
- O paciente deverá trazer os questionários preenchidos na consulta seguinte, o que é importante enfatizar quando o paciente for instruído no preenchimento dos questionários.

#### Observações importantes:

1. Esses questionários todos deverão ser preenchidos em geral em duas consultas, mas não há um número de consultas determinado. Na primeira consulta serão entregues os questionários de autopreenchimento, que deverão ser entregues ao entrevistador de preferência na consulta seguinte.
2. Em uma das consultas de avaliação o paciente deverá ser conduzido por um dos pesquisadores ao laboratório, para coleta de sangue (2 tubos de 4 ml cada, com EDTA), com a autorização para a referida coleta, que deverá ser entregue ao funcionário que efetuar a mesma, preenchendo-se o nome do paciente e a data da coleta.
3. Em uma das consultas de avaliação o paciente deverá ser encaminhado à psicóloga, para marcar data e horário para a realização da testagem neuropsicológica, que faz parte da avaliação.

#### TRATAMENTO:

Após todos os passos descritos, a avaliação do paciente estará completa. Com base nos transtornos diagnosticados pelos instrumentos utilizados, o paciente deve ser medicado. Inicialmente, deve-se medicar a(s) comorbidade(s), ou o(s) transtorno(s) coexistente(s). Após a estabilização do(s) mesmo(s) o paciente pode então ser medicado para o TDAH. Esses passos devem ser discutidos com os pacientes, que deverão estar cientes do risco/benefício do(s) tratamento(s), assim como de outras alternativas terapêuticas.

#### AValiação DO TRATAMENTO:

A dose deve ser ajustada para cada paciente, chegando-se em uma determinada dose que, idealmente, reduza satisfatoriamente os sintomas com poucos (ou nenhum) efeitos adversos. Após um mês com doses adequadas, devem ser preenchidos os instrumentos de avaliação pós-tratamento.

**K-SADS-E**

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

**A) DESATENÇÃO**

**A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES**

Você freqüentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?

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

*Você comete erros banais por falta de atenção?*

0) Ausente 1) Presente

**A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)**

Você tem dificuldades em manter a atenção?

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

0) Ausente 1) Presente

**A3. PARECE NÃO OUVIR**

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

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

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

**A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES**

Você freqüentemente não segue as instruções que lhe são dadas?

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

0) Ausente 1) Presente

**A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR**

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

0) Ausente 1) Presente

**A6. EVITACÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS**

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

0) Ausente 1) Presente

**A7. FREQUENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS**

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

0) Ausente 1) Presente

**A8. FACILMENTE DISTRAÍDO**

Você se distrai facilmente por estímulos externos?

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

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

0) Ausente 1) Presente

**A9. MUITAS VEZES ESQUECE**

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

0) Ausente 1) Presente

**B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE****HIPERATIVIDADE****B1. IRREQUIETO**

Você freqüentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?

Você freqüentemente se contorce na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

**B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO**

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

0) Ausente 1) Presente

**B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO**

Você sente a necessidade de ficar constantemente em movimento, ficar mexendo em coisas sem muita objetividade?

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

0) Ausente 1) Presente

**B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE**

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

0) Ausente 1) Presente

**IMPULSIVIDADE****B5. DISPARA RESPOSTAS**

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

0) Ausente 1) Presente

**B6. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ**

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

**B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS**

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

0) Ausente 1) Presente

**B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES**

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

**C2. TRABALHO**

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

0) Ausente 1) Presente

**C3. CASA**

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

0) Ausente 1) Presente

**Outros Exemplos de Contextos**

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

**CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO****1) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção (A1 a A9)**

0) Ausentes      1) Presentes

OU/E

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

0) Ausentes      1) Presentes

**3) prejuízo em dois ou mais contextos;**

0) Ausentes      1) Presentes

**Diagnóstico TDAH**

0) Ausente      1) Sublimiar      2) Presente

**Diagnóstico Subtipo**

1) Desatento      2) Hiperativo      3) Combinado

**TRANSTORNO DE DÉFICIT DE  
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE  
K-SADS - folha de resposta - (DSM-IV)  
- ATUAL -**

Nome do paciente:

Número:

**A) DESATENÇÃO**

A1. 0)Ausente 1) Presente

A2. 0)Ausente 1) Presente

A3. 0)Ausente 1) Presente

A4. 0)Ausente 1) Presente

A5. 0)Ausente 1) Presente

A6 0)Ausente 1) Presente

A7 0)Ausente 1) Presente

A8. 0)Ausente 1) Presente

A9. 0)Ausente 1) Presente

**B) HIPERATIVIDADE**

B1 0)Ausente 1) Presente

B2. 0)Ausente 1) Presente

B3. 0)Ausente 1) Presente

B4. 0)Ausente 1) Presente

**IMPULSIVIDADE**

B5. 0)Ausente 1) Presente

B6. 0)Ausente 1) Presente

B7. 0)Ausente 1) Presente

B8. 0)Ausente 1) Presente

B9 0)Ausente 1) Presente

**C. CONTEXTOS**

C1. 0)Ausente 1) Presente

C2. 0)Ausente 1) Presente

C3. 0)Ausente 1) Presente

**CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO**

1) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção

(A1 a A9)

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

2) Seis (ou mais) dos sintomas de

Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9).

0)Ausentes 1) Presentes

**3) prejuízo em dois ou mais contextos;**

0) Ausentes 1) Presentes

**Diagnóstico TDAH**

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

**Diagnóstico Subtipo**

1) Desatento

2) Hiperativo

3) Combinado

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

**A) DESATENÇÃO**

**A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES**

Você freqüentemente não conseguia prestar atenção aos detalhes?

Você freqüentemente cometia erros nas tarefas, nos temas de casa, no trabalho, durante outras atividades?

0) Ausente 1) Presente

**A2. DIFICULDADES DE MANTER A ATENÇÃO**

Você tinha dificuldades em manter a atenção?

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

0) Ausente 1) Presente

**A3. PARECIA NÃO OUVIR**

Você freqüentemente parecia não escutar o que lhe estavam dizendo?

Seus familiares, colegas e amigos freqüentemente se queixavam que você parecia não estar prestando atenção (devaneando) ou não ouvindo o que lhe diziam?

As pessoas se queixavam que você não ouvia o que lhe diziam?

0) Ausente 1) Presente

**A4. NÃO SEGUIA AS INSTRUÇÕES**

Você freqüentemente não seguia as instruções que lhe eram dadas?

Você freqüentemente não conseguia terminar uma tarefa, os deveres de casa ou obrigações no trabalho?

0) Ausente 1) Presente

**A5. DIFICULDADES DE ORGANIZAÇÃO**

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

0) Ausente 1) Presente

**A6. EVITAVA OU TINHA UM DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS**

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

0) Ausente 1) Presente

**A7. FREQUENTEMENTE PERDIA OU ESTRAVIAVA COISAS**

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

0)Ausente 1) Presente

#### **A8. FACILMENTE DISTRAÍDO**

Você se distraia facilmente por estímulos externos?

Qualquer coisa conseguia lhe tirar a atenção daquilo que estava realizando?

0)Ausente 1) Presente

#### **A9. MUITAS VEZES ESQUECIA**

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

0)Ausente 1) Presente

#### **B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE**

##### **HIPERATIVIDADE**

##### **B1. IRREQUIETO**

Você freqüentemente ficava remexendo com suas mãos ou pés?

Você freqüentemente se contorcia na sua cadeira?

0)Ausente 1) Presente

##### **B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO**

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

0)Ausente 1) Presente

##### **B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO**

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

0)Ausente 1) Presente

##### **B4. DIFICULDADE DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE**

Você tinha dificuldade de brincar calmamente?

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

0)Ausente 1) Presente

##### **IMPULSIVIDADE**

##### **B5. DISPARAVA RESPOSTAS**

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

0)Ausente 1) Presente

**B6. DIFICULDADE DE ESPERAR SUA VEZ**

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

**B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS**

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

0) Ausente 1) Presente

**B9. INTERROMPIA OU SE INTROMETIA MUITAS VEZES**

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

0) Ausente 1) Presente

**C. CONTEXTOS****C1. ESCOLA**

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

0) Ausente 1) Presente

**C2. TRABALHO**

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

0) Ausente 1) Presente

**C3. CASA**

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

0) Ausente 1) Presente

**CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO****1) Idade de início entre os 7 anos e os 12 anos de idade;**

0) Ausentes 1) Presentes

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

0) Ausentes      1) Presentes

OU/E

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

0) Ausentes      1) Presentes

**4) prejuízo em dois ou mais contextos;**

0) Ausentes      1) Presentes

**Diagnóstico TDAHA**

0) Ausente      1) Sublimiar      2) Presente

**Diagnóstico Subtipo**

1) Desatento      2) Hiperativo      3) Combinado

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

Nome do paciente:

Número:

**A) DESATENÇÃO**

A1. 0) Ausente 1) Presente

A2. 0) Ausente 1) Presente

A3. 0) Ausente 1) Presente

A4. 0) Ausente 1) Presente

A5. 0) Ausente 1) Presente

A6. 0) Ausente 1) Presente

A7. 0) Ausente 1) Presente

A8. 0) Ausente 1) Presente

A9. 0) Ausente 1) Presente

**B) HIPERATIVIDADE**

B1. 0) Ausente 1) Presente

B2. 0) Ausente 1) Presente

B3. 0) Ausente 1) Presente

B4. 0) Ausente 1) Presente

**IMPULSIVIDADE**

B5. 0) Ausente 1) Presente

B6. 0) Ausente 1) Presente

B7. 0) Ausente 1) Presente

B8. 0) Ausente 1) Presente

B9. 0) Ausente 1) Presente

**C. CONTEXTOS**

C1. 0) Ausente 1) Presente

C2. 0) Ausente 1) Presente

C3. 0) Ausente 1) Presente

**CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO**

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

0) Ausentes 1) Presentes

2) Seis (ou mais) dos sintomas de desatenção

(A1 a A9) 0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

3) Seis (ou mais) dos sintomas de

Hiperatividade/Impulsividade (B1 a B9).

0) Ausentes 1) Presentes

**4) prejuízo em dois ou mais contextos;**

0) Ausentes 1) Presentes

**Diagnóstico TDAHA**

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

**Diagnóstico Subtipo**

1) Desatento

2) Hiperativo

3) Combinado

## **TRANSTORNO OPOSICIONAL DESAFIANTE**

**PACIENTE:**

**NÚMERO:**

**1) FREQÜENTEMENTE PERDE A PACIÊNCIA**

Ele/ela muitas vezes perde a paciência?

Descontrole quando contrariado?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**2) FREQÜENTEMENTE DISCUTE**

Ele/ela freqüentemente discute muito com outras pessoas?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**3) RECUSA-SE A OBEDECER A PEDIDOS**

Ele/ela recusa-se a fazer as coisas (p.ex. tarefas) que terceiros lhe solicitem?

Ele/ela desobedece ou tem dificuldades de seguir as regras?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**4) ABORRECE OS OUTROS PROPOCITALMENTE**

Ele/ela faz as coisas para aborrecer propositalmente a terceiros?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**5) FREQÜENTEMENTE CULPA OS OUTROS**

Ele/ela freqüentemente culpa os outros pelos seus erros?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**6) FACILMETE ABORRECIDO PELOS OUTROS**

É fácil deixar ele/ela aborrecido(a) ou zangado? Freqüentemente?

Mesmo por fatos que parecem sem importância?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**7) FREQÜENTEMENTE ZANGADO OU MELINDRADO**

Ele/ela fica muitas vezes zangado(a) ou melindrado(a)?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**8) MALVADO E VINGATIVO**

Ele/ela é malvado(a) ou vingativo(a)?

Ele/ela tenta tirar satisfação freqüentemente com os outros?

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

PARA PREENCHER OS CRITÉRIOS 4 DOS SINTOMAS ACIMA DEVEM SER POSITIVOS.

**PASSADO** 0)Ausente 1) Presente **ATUAL** 0)Ausente 1) Presente

**OBS:** 1) Os sintomas devem ocorrer mais que nas outras pessoas 2) causar prejuízo social, acadêmico ou ocupacional 3) O transtorno não deve ocorrer no transcurso de um Transtorno psicótico ou do humor 4) O paciente não deve preencher os critérios para personalidade Anti-social

**M.I.N.I**  
**Seção Transtorno de conduta e Transtorno de**  
**personalidade Anti-social**

NOME: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_

## TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL

### 1 Antes dos 15 anos:

- |  |            |            |
|--|------------|------------|
| a. Frequentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa?      | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| b. Frequentemente mentiu, passou a perna! enganou os outros ou roubou? | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| e. Brutalizou, ameaçou ou intimidou os outros?                         | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| d. Destruiu ou incendiou coisas porque quis?                           | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| e. Fez sofrer animais ou pessoas porque quis?                          | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| f. Forçou alguém a ter relações sexuais com você?                      | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
|  | →          |            |
| <b>HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM P1?</b>                          | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |

### 2 NÃO COTAR "SIM" AS RESPOSTAS ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

### Depois dos 15 anos:

- |  |            |            |
|--|------------|------------|
| a. Frequentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para assegurar o mínimo necessário? | <b>NAO</b> | <b>SIM</b> |
| b. Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?  | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| c. Frequentemente foi violento fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos?   | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| d. Frequentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir?   | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| e. Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?  | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |
| f. Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?  | <b>NÃO</b> | <b>SIM</b> |

### HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM 2?

|   |
|---|
| <p><b>NÃO SIM</b><br/> <b>TRANSTORNO DA</b><br/> <b>PERSONALIDADE ANTI-</b><br/> <b>SOCIAL VIDA INTEIRA</b></p> |
|---|

## **Protocolo de Dados Demográficos e Clínicos**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**SERVIÇO DE PSIQUIATRIA**  
**AMBULATÓRIO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DO PACIENTE

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_ Tel: ( \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ )

Endereço: \_\_\_\_\_

Paciente nº: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Data da 1ª consulta < / / > ( dd/mm/aa )

Sexo (0 = feminino, 1 = masculino) Nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ <d/m/a> Idade \_\_\_\_\_

Nacionalidade: (0 = Brasileira; 1 = Estrangeira) Especifique local: \_\_\_\_\_

Etnia (0 = européia, 1 = africana, 2 = asiático; 3 = ameríndia; 4 = mestiço) Especifique: \_\_\_\_\_

Cor (0 = branca, 1 = negra, 2 = parda, 3 = outra) Se outra, especifique \_\_\_\_\_

Situação Conjugal ( 0 = solteiro, 1 = casado/marital, 2 = separado/divorc; 3 = viúvo )

Ocupação (0 = estudante; 1 = c/ocup; 2 = s/ocup (não aposentado); 3 = do lar; 4 = aposentado;  
5 = aposentado por doença; 6 = Estudante c/ ocup) Especificar: \_\_\_\_\_

Renda Individual (0 = não; 1 = sim) Número de salários mínimos ( \_\_\_\_\_ )

Renda Familiar em salários mínimos: ( \_\_\_\_\_ )

**NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO**

| ITEM             | Não tem | 1 | 2  | 3  | 4  | 5  | 6 ou + |
|------------------|---------|---|----|----|----|----|--------|
| TV               | 0       | 2 | 4  | 6  | 8  | 10 | 12     |
| <b>Rádio</b>     | 0       | 1 | 2  | 3  | 4  | 5  | 6      |
| <b>Banheiro</b>  | 0       | 2 | 4  | 6  | 8  | 10 | 12     |
| <b>Carro</b>     | 0       | 4 | 8  | 12 | 16 | 16 | 16     |
| <b>Empregada</b> | 0       | 6 | 12 | 18 | 24 | 24 | 24     |
| <b>Telefone</b>  | 0       | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5      |
| <b>Geladeira</b> | 0       | 2 | 2  | 2  | 2  | 2  | 2      |

| INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA         |  | Pontos |
|---------------------------------------|--|--------|
| Analfabeto/Primário incompleto        |  | 0      |
| Primário completo/Ginasial incompleto |  | 1      |
| Ginasial completo/Colegial incompleto |  | 3      |
| Colegial completo/Superior incompleto |  | 5      |
| Superior completo                     |  | 10     |

Classe A [35 ou + pontos] (1) Classe D [5-9 pontos] (4)  
 Classe B [21-34 pontos] (2) Classe E [0-4 pontos] (5)  
 Classe C [10-20 pontos] (3)

Escolaridade (0 = analf; 1 = 1º G inc.; 2 = 1º G compl.; 3 = 2º G inc.; 4 = 2º G compl.;  
3º G inc.; 6 = 3º G compl.; 7 = Pós-graduação inc.; 8 = Pós-graduação compl.)

Nº de anos de estudos – **não computar anos de repêndia** – ( \_\_\_\_\_ )

5 =

Procedência (0 = POA; 1 = GPOA; 2 = Interior RS; 3 = fora do RS; 4 = estrangeiro )

### DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

Gravidez complicada? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Uso de substâncias psicoativas durante a gravidez? (0= não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Especifique: ( ) álcool ( ) tabaco ( ) cocaína ( ) maconha ( ) BZD ( ) anfetamínicos

Parto complicado? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Convulsões na infância? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Infecções do SNC? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Indícios de história Infecções trato respiratório (streptococo)? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

História de TCE? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Fraturas ósseas? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.) Quantas: \_\_\_\_\_

Outras doenças? (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.) Se sim, quais? \_\_\_\_\_

### HISTÓRIA FAMILIAR

Doenças psiquiátricas (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.) quais? (anote na tabela)

Obs: indicar quantos filhos e irmãos acometidos sobre o total deles.

NÚMERO DE FILHOS: \_\_\_\_\_ NÚMERO DE IRMÃOS: \_\_\_\_\_

|                                 | filhos | Irmãos | mãe | Pai |
|---------------------------------|--------|--------|-----|-----|
| 1.TDAH                          |        |        |     |     |
| 2.Aprendizado                   |        |        |     |     |
| 3.RM                            |        |        |     |     |
| 4.Psicoses                      |        |        |     |     |
| 5.THB                           |        |        |     |     |
| 6.DM                            |        |        |     |     |
| 7.Suicídio                      |        |        |     |     |
| 8.Ansiedade                     |        |        |     |     |
| 9.Tic/Tourette                  |        |        |     |     |
| 10.Álcool                       |        |        |     |     |
| 11.Substâncias                  |        |        |     |     |
| 12.Internações<br>psiquiátricas |        |        |     |     |
| 13Epilepsia                     |        |        |     |     |

**PERFIL PSICOSSOCIAL**

Problemas de aquisição da fala e da linguagem (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.) Especifique: \_\_\_\_\_

Atraso na aquisição da marcha: (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Atraso no controle dos esfíncteres: (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.) Especifique: \_\_\_\_\_

Alterações de motricidade fina (0 = não; 1 = sim, 2 = n.s.)

Problema com matéria específica? (0 = não; 1 = sim ) Quais? \_\_\_\_\_

Repetência escolar? (0 = não; 1 = sim ) Quantas? \_\_\_\_\_

Problema com autoridade ou disciplina (0 = não; 1 = sim )

Suspensões? (0 = não ; 1 =sim) Quantas? \_\_\_\_\_

Expulsões? (0 = não; 1 = sim)Quantas? \_\_\_\_\_

Problemas com a lei/polícia? (0 = não; 1 = sim )Especifique: \_\_\_\_\_

Sofreu acidente de trânsito? (0 = não; 1 = sim ) QUANTOS: \_\_\_\_\_

Uso de nicotina (0 = não; 1 = sim ) nº de cigarros/d: \_\_\_\_\_; período de uso: \_\_\_\_\_(ANOS)

**PERFIL CLÍNICO**

Tipo de TDAH segundo DSM-IV: (0 = nenhum; 1 = desatento; 2 = hiperativo; 3 = misto)

Diagnostico (código do DSM-IV - aplicar mais de um código, hierarquicamente, se comorbidade)

[\_\_ \_\_ \_\_. \_\_ \_\_]; [\_\_ \_\_ \_\_. \_\_ \_\_]; [\_\_ \_\_ \_\_. \_\_ \_\_]

Data do diagnostico < / / > ( dd / mm / aa )

Tratamento psiquiátrico prévio (0 = não; 1 = sim)

Idade do primeiro tratamento com Psiquiatra ou Neurologista ( \_\_ \_\_ )  
(SE NÃO TIVER TTO ANTERIOR, ANOTAR IDADE ATUAL)

Idade do diagnóstico de Déficit de Atenção, Disritmia, Lesão cerebral Mínima ( \_\_ \_\_ )  
(SE NÃO TIVER DIAGNÓSTICO ANTERIOR, ANOTAR IDADE ATUAL)

Tratamento farmacológico prévio (0 = não; 1 = sim )

|                           |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|--|
| FÁRMACO cronológico       |  |  |  |  |  |  |
| Dose (mg/d)               |  |  |  |  |  |  |
| Datas início e fim de uso |  |  |  |  |  |  |
| Dosagem sérica (s/n)      |  |  |  |  |  |  |
| Efeitos colateraisS/N     |  |  |  |  |  |  |
| Observações               |  |  |  |  |  |  |

**Tratamento psicoterápico prévio** (0 = não; 1 = sim )

**Especificar tipo** ( 0 = psicod; 1 = cogn-comp; 2 = comp; 3 = grupo; 4 = outro )

### EXAMES LABORATORIAIS

|          | Hb | Htc | Leu | Ur | Crea | TGO | TGP | BiT | BI | T4 | TSH | EEG | TCC | SPECT | HIV |
|----------|----|-----|-----|----|------|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-------|-----|
| NSA      |    |     |     |    |      |     |     |     |    |    |     |     |     |       |     |
| S/ alt   |    |     |     |    |      |     |     |     |    |    |     |     |     |       |     |
| Alterado |    |     |     |    |      |     |     |     |    |    |     |     |     |       |     |

NSA: não se aplica.

### TESTES PSICOMÉTRICOS

QIT (total) \_\_\_\_\_; QIV (verbal) \_\_\_\_\_; QIE (execução) \_\_\_\_\_;

SPANP (Palavras) \_\_\_\_\_; SPAND ( dígitos ) \_\_\_\_\_; Stroop \_\_\_\_\_; Wisconsin: \_\_\_\_\_;

Outros: \_\_\_\_\_.

### PROCEDIMENTOS PROPOSTOS

Tratamento farmacológico:

|                       |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|
| FÁRMACO               |  |  |  |  |  |  |
| Dose                  |  |  |  |  |  |  |
| Data de início        |  |  |  |  |  |  |
| Tempo de uso proposto |  |  |  |  |  |  |
| Dosagem sérica        |  |  |  |  |  |  |
| Efeitos colateraisS/N |  |  |  |  |  |  |
| Observações           |  |  |  |  |  |  |

Tratamento psicoterápico (0 = não; 1 = sim )

Especificar tipo ( 0 = psicod; 1 = cogn-comp; 2 = comp; 3 = grupo; 4 = psicoeducativo; 5 = outro )

**OBSERVAÇÕES**

|  |
|--|
|  |
|--|

## **Folhas de Respostas do SCID-I-R**

**Ambulatório de Déficit de  
Atenção/Hiperatividade no Adulto  
HCPA/UFRGS**

**SCID I – IV  
Folhas de Respostas**

Nome do Paciente:

Número:

TRANSTORNOS DO HUMOR

|                            |                        |                        |                 |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
|                            | 1) 0 1                 | 4) 0 1                 | Diagnóstico 0 1 |
|                            | 2) 0 1                 | 5) 0 1                 | C 0 1           |
| A.1                        | 3) 0 1                 | 6) 0 1                 | D 0 1           |
| Episódio                   | 4) 0 1                 | 7) 0 1                 |                 |
| do Humor                   | 5) 0 1                 | 8) 0 1                 | Diagnóstico 0 1 |
|                            | 6) 0 1                 | 9) 0 1                 | <b>A. 24</b>    |
| A                          |                        |                        | Episódio        |
| 1) 0 1                     | <i>Diagnóstico 0 1</i> | Diagnóstico 0 1        | Hipomaníaco     |
| 2) 0 1                     |                        | B 0 1                  |                 |
| 3) 0 1                     | <u>Diagnóstico 0 1</u> | C 0 1                  | A) 0 1          |
| 4) 0 1                     |                        | D 0 1                  | B)              |
| 5) 0 1                     | <b>A.10</b>            |                        | 1) 0 1          |
| 6) 0 1                     | <b>Características</b> | <u>Diagnóstico 0 1</u> | 2) 0 1          |
| 7) 0 1                     | <b>Atípicas</b>        |                        | 3) 0 1          |
| 8) 0 1                     | A) 0 1                 | <b>A.18</b>            | 4) 0 1          |
| 9) 0 1                     | B)                     | Episódio Maníaco       | 5) 0 1          |
| Diagnóstico 0 1            | 1) 0 1                 |                        | 6) 0 1          |
| B) 0 1                     | 2) 0 1                 | A)                     | 7) 0 1          |
| C) 0 1                     | 3) 0 1                 | 1) 0 1                 |                 |
| D) 0 1                     | 4) 0 1                 | 2) 0 1                 | Diagnóstico 0 1 |
| <u>Diagnóstico 0 1</u>     | <i>Diagnóstico 0 1</i> | <i>Diagnóstico 0 1</i> | C) 0 1          |
| <b>A.8 características</b> |                        | B)                     | D) 0 1          |
| <b>melancólicas</b>        | <b>A.12</b>            | 1) 0 1                 | E) 0 1          |
| A)                         | <b>Episódio</b>        | 2) 0 1                 | F) 0 1          |
| 1) 0 1                     | <b>Depressivo</b>      | 3) 0 1                 |                 |
| 2) 0 1                     | <b>Maior</b>           | 4) 0 1                 | Diagnóstico 0 1 |
|                            | <b>Passado</b>         | 5) 0 1                 |                 |
|                            | 1) 0 1                 | 6) 0 1                 | <b>A. 28</b>    |
|                            | 2) 0 1                 | 7) 0 1                 |                 |
| B)                         | 3) 0 1                 |                        |                 |

Episódio Maníaco

Passado

- A)  
1) 0 1  
2) 0 1

- B)  
1) 0 1  
2) 0 1

3) 0 1

4) 0 1

5) 0 1

6) 0 1

7) 0 1

Diagnóstico 0 1

C 0 1

D 0 1

Diagnóstico 0 1

**A.33**  
**Episódio**  
**Hipomaníaco**  
**Passado**

A) 0 1

B)  
1) 0 1

2) 0 1

3) 0 1

4) 0 1

5) 0 1

6) 0 1

7) 0 1

Diagnóstico 0 1

C) 0 1

D) 0 1

E) 0 1

F) 0 1

Diagnóstico 0 1

**A.38**  
**Transtorno**  
**Distímico**

A) 0 1

B)  
1) 0 1

2) 0 1

3) 0 1

4) 0 1

5) 0 1

6) 0 1

Diagnóstico 0 1

C) 0 1

D) 0 1

E) 0 1

F) 0 1

G) 0 1

H) 0 1

Diagnóstico 0 1

**A.42**  
**Características**  
**Atípicas**

A) 0 1

B)  
1) 0 1

2) 0 1

3) 0 1

4) 0 1

*Diagnóstico 0 1*

Diagnóstico 0 1

**A.43**  
**Transtorno do**  
**Humor devido a**  
**Condição Médica**  
**Geral**

A  
1) 0 1

2) 0 1

B) 0 1

C) 0 1

D) 0 1

Diagnóstico 0 1

1

2

3

4

**A.45**

Transtorno do

Humor induzido

por Substâncias

A  
1) 0 1

2) 0 1

B) 0 1

C) 0 1

D) 0 1

E) 0 1

Diagnóstico 0 1

**D.1**  
**Crítérios para**  
**Transtorno**  
**bipolar I**

A) 0 1

B) 0 1

C) 0 1

Diagnóstico 0 1

**D. 2**  
**Crítérios para**  
**Transtorno**  
**bipolar II**

A) 0 1

B) 0 1

|                                |                               |  |  |
|--------------------------------|-------------------------------|--|--|
| C) 0 1                         | <b>Depressivo<br/>Maior</b>   | A) 0 1   | <b>D.11B Se<br/>episódio recente<br/>Misto</b>               |
| D) 0 1                         |                               | B) ___ ___   |  |
| <u>Diagnóstico 0 1</u>         | A) 0 1                        | <b>D. 10B Se</b>   | 1  |
| <b>D.3<br/>Ciclagem Rápida</b> | B) 0 1                        | <b>transtorno Bipolar</b>                                    | 2  |
|                                | C) 0 1                        |  | 3  |
|                                | Se C) igual a 1               | 6  | 4  |
| A) 0 1                         | 1                             | 7  | 5  |
| <b>D.4<br/>Padrão Sazonal</b>  | 2                             | <i>Diagnóstico 0 1</i>                                       |  |
|                                | <b>D.7<br/>Padrão Sazonal</b> | Se ã 6 ou 7<br>Idade de início__<br>__ anos                  | Se nenhum dos<br>anteriores<br>Idade de início<br>__ __ anos |
| A) 0 1                         | A) 0 1                        | <b>D. 10C Se</b>   | <b>D.11C Se</b>  |
| B) 0 1                         | B) 0 1                        | <b>transtorno</b>  | <b>episódio recente</b>                                      |
| C) 0 1                         | C) 0 1                        | <b>Unipolar</b>  | <b>depressivo</b>  |
| D) 0 1                         | D) 0 1                        | 6  | 1  |
| Diagnóstico 0 1                |                               | 7  | 2  |
| <b>D.5 Outros</b>              | <b>D.8 Transtorno</b>         | Se ã 6 ou 7<br>Idade de início__<br>__ anos                  | 3  |
| <b>Transtornos</b>             | <b>Depressivo SOE</b>         | <b>D.11A Se</b>  | 4  |
| <b>Bipolares</b>               | A) 0 1                        | <b>episódio recente</b>                                      | 5  |
|                                | B) 0 1                        | <b>Maníaco</b>   |  |
| A) 0 1                         | 1                             |  | Se nenhum dos<br>anteriores<br>Idade de início<br>__ __ anos |
| B) 0 1                         | 2                             | 1  |  |
| Diagnóstico 0 1                | 3                             | 2  |  |
| Se B) igual a 1                | 4                             | 3  | <b>D.12 Curso</b>  |
| 1                              | 5                             | 4  | <b>longitudinal</b>  |
| 2                              | 6                             | 5  | 1  |
| 3                              | <u>Diagnóstico 0 1</u>        | Se nenhum dos<br>anteriores<br>Idade de início<br>__ __ anos | 2  |
| 4                              | <b>D.10A Humor</b>            |  |  |
| <b>D.6 Critérios</b>           | <b>Diferencial</b>            |  | <b><u>TRANSTORNOS</u></b>                                    |
| <b>para Transtorno</b>         |                               |  | <b><u>PSICÓTICOS</u></b>                                     |

**B. Sintomas  
Psicóticos  
Associados**

B

- 1) 0 1  
2) 0 1  
3) 0 1  
4) 0 1  
5) 0 1  
6) 0 1  
7) 0 1  
8) 0 1  
9) 0 1  
10) 0 1  
11) 0 1  
12) 0 1  
13) 0 1  
14) 0 1  
15) 0 1

E)

- 1) 0 1

*Diagnóstico 0 1*

- 2) 0 1

- 3) 0 1

- 4) 0 1

- 5) 0 1

- 6) 0 1

- 7) 0 1

- 8) 0 1

- 9) 0 1

- 10) 0 1

- 11) 0 1

- 12) 0 1

- 13) 0 1

- 14) 0 1

15)*Diagnóstico 0 1*

16)*Diagnóstico 0 1*

**E. Transtorno do**

Diagnóstico 0 1

**TRANSTORNOS  
USO DE  
SUBSTÂNCIAS**

**E. Transtorno do  
uso, abuso e  
dependência de  
Álcool**

**uso, abuso e  
dependência de  
outras Substâncias**

- 17) 0 1

- 18) 0 1

- 19) 0 1

- 20) 0 1

- 21) 0 1

22)*Diagnóstico 0 1*

- 23) 0 1

- 24) 0 1

- 25) 0 1

- 26) 0 1

- 27) 0 1

- 28) 0 1

- 29) 0 1

- 30) 0 1

31)*Diagnóstico 0 1*

32)*Diagnóstico 0 1*

**TRANSTORNOS DE  
ANSIEDADE**

**F.1 Transtorno  
do Pânico**

A)

- 1) 0 1

- 2) 0 1

B) 0 1

- 1) 0 1

- 2) 0 1

- 3) 0 1

- 4) 0 1

- 5) 0 1

- 6) 0 1

- 7) 0 1

- 8) 0 1

- 9) 0 1

- 10) 0 1

- 11) 0 1

- 12) 0 1

- 13) 0 1

*Diagnóstico*

*0 1*

- C) 0 1

- D) 0 1

Diagnóstico

0 1

**F.4 Transtorno do  
Pânico com  
Agorafobia**

A)

- 1) 0 1

- 2) 0 1

- 3) 0 1

*Diagnóstico 0 1*

**F.6 Cronologia do  
Transtorno do  
Pânico**

Gravidade atual

|                          |                          |                        |                         |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1                        | 1                        | 3                      | 4                       |
| 2                        | 2                        | Remissão               | 5                       |
| 3                        | 3                        | 4                      | 6                       |
| Remissão                 | Remissão                 | 5                      | Tempo último            |
| 4                        | 4                        | 6                      | ataque ___ ___ ___      |
| 5                        | 5                        | Tempo último           | meses                   |
| 6                        | 6                        | ataque ___ ___ ___     | Idade de início ___     |
| Tempo último             | Tempo último             | meses                  | ___ anos                |
| ataque ___ ___ ___       | ataque ___ ___ ___       | Idade de início ___    | <b>F. 20 Transtorno</b> |
| meses                    | meses                    | ___ anos               | <b>Obsessivo-</b>       |
| Idade de início ___      | Idade de início ___      | <b>F.16 Fobia</b>      | <b>Compulsivo</b>       |
| ___ anos                 | ___ anos                 | <b>Específica</b>      | A                       |
| <b>F.7 Agorafobia</b>    | <b>F.11 Fobia Social</b> | A) 0 1                 | 1) 0 1                  |
| <b>sem Transtorno do</b> | A) 0 1                   | B) 0 1                 | 2) 0 1                  |
| <b>Pânico</b>            | B) 0 1                   | C) 0 1                 | 3) 0 1                  |
| A)                       | C) 0 1                   | D) 0 1                 | 4) 0 1                  |
| 1) 0 1                   | D) 0 1                   | E) 0 1                 | B                       |
| 2) 0 1                   | E) 0 1                   | F) 0 1                 | 1) 0 1                  |
| 3) 0 1                   | F) 0 1                   | G) 0 1                 | 2) 0 1                  |
| <b>Diagnóstico 0 1</b>   | G) 0 1                   | <i>Diagnóstico 0 1</i> | C) 0 1                  |
| B) 0 1                   | H) 0 1                   | <b>F.15 Cronologia</b> | D) 0 1                  |
| C) 0 1                   | I) 0 1                   | <b>da Fobia</b>        | E) 0 1                  |
| Diagnóstico 0 1          | Diagnóstico 0 1          | <b>Específica</b>      | F) 0 1                  |
| <b>F.10 Cronologia</b>   | <b>F.15 Cronologia</b>   | Gravidade atual        | <i>Diagnóstico 0 1</i>  |
| <b>da Agorafobia sem</b> | <b>da Fobia Social</b>   | 1                      | <b>F.24 Cronologia</b>  |
| <b>Pânico</b>            | Gravidade atual          | 2                      | <b>do TOC</b>           |
| Gravidade atual          | 1                        | 3                      | Gravidade atual         |
|                          | 2                        | Remissão               | 1                       |

2  
3  
Remissão  
4  
5  
6  
Tempo último  
ataque — — —  
meses  
Idade de início —  
— anos

**F.25 Transtorno do estresse Pós-Traumático**

- A)  
1) 0 1  
2) 0 1  
B)  
1) 0 1  
2) 0 1  
3) 0 1  
4) 0 1  
5) 0 1

Diagnóstico 0 1

- C)  
1) 0 1  
2) 0 1  
3) 0 1  
4) 0 1  
5) 0 1

6) 0 1  
7) 0 1  
Diagnóstico 0 1  
D)  
1) 0 1  
2) 0 1  
3) 0 1  
4) 0 1  
5) 0 1

Diagnóstico 0 1  
E) 0 1  
F) 0 1

Diagnóstico 0 1

**F.30 Cronologia do TEPT**

Gravidade atual  
1  
2  
3  
Remissão  
4  
5  
6  
Tempo último  
ataque — — —  
meses  
Idade de início —  
— anos

**F.31 Transtorno de Ansiedade Generalizada**

- A) 0 1  
B) 0 1  
C) 0 1  
D)  
1) 0 1  
2) 0 1  
3) 0 1  
4) 0 1  
5) 0 1  
6) 0 1

Diagnóstico 0 1

- E) 0 1  
F) 0 1  
G) 0 1

*Diagnóstico 0 1*

**F.35 Cronologia do TAG**

Gravidade atual  
1  
2  
3  
Idade de início —  
— anos

**F.36 Transtornos de Ansiedade devido a Condição Médica Geral**

- A) 0 1  
B) 0 1  
C) 0 1

Diagnóstico 0 1

Se 1  
1  
2  
3

**F.38 Transtornos de Ansiedade Induzido por Substância**

- A) 0 1  
B) 0 1  
C) 0 1  
D) 0 1

Diagnóstico 0 1

**F.40 Transtorno de Ansiedade SOE**

- A) 0 1  
B) 0 1

|                               |                               |                         |                           |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| C)                            | A) 0 1                        | A) 0 1                  | D) 0 1                    |
| 1                             | B) 0 1                        | B) 0 1                  | E) 0 1                    |
| 2                             | C) 0 1                        | C) 0 1                  | Idade de início ___       |
| 3                             | D) 0 1                        | D) 0 1                  | ___ anos                  |
| 4                             | E) 0 1                        | Diagnóstico 0 1         | F) 0 1                    |
| <b><u>Diagnóstico 0 1</u></b> | F) 0 1                        | Idade de início ___     | Diagnóstico 0 1           |
| <b><u>TRANSTORNOS</u></b>     | G) 0 1                        | ___ anos                | <b>G.12 Transtorno</b>    |
| <b><u>SOMATOFORMES</u></b>    | H) 0 1                        | 1                       | <b>Dismórfico do</b>      |
| G.1 Transtorno                | I) 0 1                        | 2                       | <b>Corpo</b>              |
| Somatoforme                   | <i>Diagnóstico 0 1</i>        | G.8 Transtorno          | A) 0 1                    |
| A) 0 1                        | B.3)                          | Somatoforme             | B) 0 1                    |
| B)                            | A) 0 1                        | Indiferenciado          | C) 0 1                    |
| B.1)                          | B) 0 1                        | A) 0 1                  | Diagnóstico 0 1           |
| A) 0 1                        | C) 0 1                        | B)                      | <b><u>TRANSTORNOS</u></b> |
| B) 0 1                        | D) 0 1                        | 1) 0 1                  | <b><u>ALIMENTARES</u></b> |
| C) 0 1                        | E) 0 1                        | 2) 0 1                  | <b>H1. Anorexia</b>       |
| D) 0 1                        | <i>Diagnóstico 0 1</i>        | C) 0 1                  | <b>Nervosa</b>            |
| E) 0 1                        | B.4)                          | D) 0 1                  | A) 0 1                    |
| F) 0 1                        | A) 0 1                        | Idade de início ___     | B) 0 1                    |
| G) 0 1                        | B) 0 1                        | ___ anos                | C) 0 1                    |
| H) 0 1                        | C) 0 1                        | E) 0 1                  | D) 0 1                    |
| I) 0 1                        | D) 0 1                        | F) 0 1                  | Diagnóstico 0 1           |
| J) 0 1                        | E) 0 1                        | Diagnóstico 0 1         | Diagnóstico 0 1           |
| K) 0 1                        | <i>Diagnóstico 0 1</i>        | <b>G.10 Hipocondria</b> | <b>H.3 Cronologia da</b>  |
| L) 0 1                        | <b><u>Diagnóstico 0 1</u></b> | A) 0 1                  | <b>Anorexia Nervosa</b>   |
| <i>Diagnóstico 0 1</i>        | <b>G.7 Transtorno de</b>      | B) 0 1                  | Gravidade atual           |
| B.2)                          | <b>Dor Crônica</b>            | C) 0 1                  | 1                         |
|                               |                               |                         | 2                         |



## **MTA - SNAP-IV**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Para cada item escolha a coluna que melhor descreve você:

| <b>MTA SNAP-IV</b>  | 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   |              |          |          |        |

## **Escalas Auto Aplicadas de Barkley**

## Escala de sintomas atuais – questionário pessoal

Nome \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

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

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

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

| Áreas                         | Nunca ou raramente | Algumas vezes | 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 nos últimos 6 meses.

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

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

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

| Itens  | Nunca ou raramente | Algumas vezes | Freqüente-mente | Muito 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 | Freqüente-mente | Muito freqüentemente |
|--|--------------------|---------------|-----------------|----------------------|
| 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                    |

## 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 | Freqüentemente | Muito freqüentemente |
|---|--------------------|---------------|----------------|----------------------|
| 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. É 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-<br>qüente-<br>mente | Muito fre-<br>qüen-<br>temente |
|--|--------------------|---------------|--------------------------|--------------------------------|
| 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. Freqüentemente provocava, ameaçava ou intimidava os outros   | Não | Sim |
| 2. Freqüentemente envolvia-se em lutas corporais  | Não | Sim |
| 3. Usava armas que poderiam causar sérios danos físicos aos outros (e.g.: 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 destruiu propriedade alheia  | Não | Sim |
| 10. Arrombava carros, prédios ou residências  | Não | Sim |
| 11. Freqüentemente mentia para obter vantagens, favores ou evitar obrigações  | Não | Sim |
| 12. Furtava objetos de valor  | Não | Sim |
| 13. Freqüentemente pernoitava 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" freqüentemente. Com que idade? _____ anos  | Não | Sim |

**TCI**  
**Temperament and Character Inventory**

## Anexo 1

### INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER

Neste encarte, você encontrará afirmações que as pessoas usam para descrever suas ações, opiniões, interesses e outros sentimentos pessoais.

Cada afirmação pode ser respondida com VERDADEIRO ou FALSO. Leia as afirmações e decida qual alternativa descreve melhor você.

Tente descrever como você NORMALMENTE ou GERALMENTE age e sente e não apenas como você está se sentindo exatamente agora.

Nós pedimos que você preencha este questionário à caneta. Quando você tiver terminado, por favor, devolva o encarte.

#### COMO RESPONDER AO QUESTIONÁRIO

- Para responder cada questão, basta assinalar o círculo correspondente à letra V, que significa VERDADEIRO, ou à letra F, que significa FALSO, no número correspondente à questão.
- Leia cada frase com atenção, mas não perca tempo demais para decidir a resposta.
- Responda a TODAS as questões, mesmo que você não tenha certeza se a resposta melhor é VERDADEIRO ou FALSO.
- Lembre-se: não há respostas certas ou erradas – apenas descreva suas opiniões pessoais e sentimentos.

#### QUESTÕES

Verdadeiro Falso

1. Muitas vezes, tento coisas novas apenas por divertimento ou emoção, mesmo que a maioria das pessoas ache isso uma perda de tempo.
2. Em geral, confio em que tudo dará certo, mesmo em situações que deixem muitas pessoas preocupadas
3. Muitas vezes, fico profundamente comovido(a) por uma fala delicada ou por uma poesia.
4. Muitas vezes, sinto que sou vítima das circunstâncias.
5. Geralmente, consigo aceitar as pessoas como elas são, mesmo quando elas são muito diferentes de mim.
6. Acredito que milagres aconteçam.
7. Gosto de me vingar de quem me agride.
8. Muitas vezes, quando estou concentrado(a) em alguma coisa, perco a noção da passagem do tempo.
9. Frequentemente, sinto que minha vida tem pouco objetivo ou significado
10. Gosto de ajudar a encontrar soluções para problemas para que todo mundo possa seguir em frente.
11. Eu, provavelmente, conseguiria realizar mais do que faço, mas não vejo finalidade para me esforçar mais do que o necessário para ir levando.
12. Muitas vezes, sinto-me tenso(a) e preocupado(a) em situações novas, mesmo quando os outros acham que há pouco com o que se preocupar.

13. Muitas vezes, faço as coisas baseado(a) em como me sinto no momento, sem pensar em como elas eram feitas no passado.
14. Geralmente, faço as coisas à minha maneira – ao contrário de ceder às vontades das outras pessoas.
15. Muitas vezes, sinto-me tão ligado(a) às pessoas ao meu redor que é como se não houvesse separação entre nós.
16. Em geral, não gosto de pessoas que tenham idéias diferentes de mim.
17. Na maioria das situações, minhas reações naturais são baseadas em bons hábitos que eu tenha desenvolvido.
18. Eu faria praticamente qualquer coisa dentro da lei para me tornar rico(a) e famoso(a), mesmo que perdesse a confiança de muitos dos velhos amigos.
19. Sou muito mais reservado(a) e controlado(a) que a maioria das pessoas.
20. Com freqüência, tenho que parar o que estou fazendo porque começo a me preocupar sobre o que pode estar errado.
21. Gosto de discutir abertamente minhas experiências e sentimentos com meus amigos ao invés de guardá-los comigo.
22. Tenho menos energia e me canso mais rapidamente que a maioria das pessoas.
23. Muitas vezes, sou chamado(a) de “distraído(a)”, pois fico tão envolvido(a) no que estou fazendo que perco de vista todo o resto.
24. Raramente me sinto à vontade para escolher o que eu quero fazer.
25. Muitas vezes, levo em consideração os sentimentos dos outros tanto quanto os meus próprios
26. Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa um pouco arriscada (como correr de automóvel em descidas muito altas e curvas fechadas) ao contrário de ficar quieto(a) e inativo(a) por algumas horas.
27. Muitas vezes, evito encontrar estranhos porque fico inseguro(a) com pessoas que não conheço.
28. Gosto de agradar os outros o tanto quanto posso.
29. Gosto muito mais das maneiras “antigas e comprovadas” de fazer as coisas do que experimentar maneiras “novas e melhoradas”.
30. Em geral, não sou capaz de fazer as coisas segundo a prioridade que elas têm para mim, devido à falta de tempo.
31. Frequentemente, faço coisas para ajudar a proteger animais e plantas da extinção.
32. Muitas vezes, gostaria de ser mais esperto(a) que todos os outros.
33. Fico satisfeito(a) ao ver meus inimigos sofrerem
34. Gosto de ser muito organizado(a) e, sempre que posso, estabelecer regras para as pessoas.
35. É difícil para mim manter os mesmos interesses por muito tempo porque minha atenção freqüentemente se desloca para outras coisas.
36. Pela repetição de certas práticas, adquiri bons hábitos que são mais fortes que muitos impulsos momentâneos ou que a persuasão.
37. Em geral, sou tão determinado(a) que continuo a trabalhar muito depois de várias pessoas terem desistido.
38. Fico fascinado(a) por muitas coisas na vida que não podem ser

explicadas cientificamente.

39. Tenho inúmeros maus hábitos que gostaria de poder superar.
40. Muitas vezes, espero que alguém providencie uma solução para meus problemas.
41. Com freqüência, gasto dinheiro até “ficar liso(a)” ou então ficar cheio(a) de dívidas.
42. Acho que terei muita sorte no futuro.
43. Recupero-me mais devagar de pequenas doenças ou do estresse do que a maioria das pessoas.
44. Não me aborreceria de ficar sozinho(a) o tempo todo.
45. Muitas vezes, tenho lampejos inesperados da clareza de algo ou intuições enquanto estou descansando.
46. Não me importa muito se os outros gostam de mim ou da maneira como faço as coisas
47. Em geral, tento conseguir o que quero para mim mesmo(a), pois, de qualquer modo, não é possível satisfazer a todos.
48. Não tenho paciência com pessoas que não aceitam minhas opiniões.
49. Acho que não compreendo muito bem as pessoas.
50. Não é preciso ser desonesto(a) para ter sucesso nos negócios.
51. Algumas vezes, sinto-me tão ligado(a) à natureza que tudo parece fazer parte de um único organismo vivo.
52. Nas conversas me saio muito melhor ouvindo do que falando.
53. Perco a paciência mais depressa que a maioria das pessoas
54. Quando tenho que encontrar um grupo de estranhos, fico mais tímido(a) que a maioria das pessoas.
55. Sou mais sentimental que a maioria das pessoas.
56. Pareço ter um “sexto sentido” que, algumas vezes, me permite saber o que está para acontecer.
57. Quando alguém me machuca de alguma forma, geralmente tento revidar.
58. Minhas atitudes são, em grande parte, determinadas por influências fora do meu controle.
59. A cada dia procuro dar mais um passo em direção aos meus objetivos.
60. Muitas vezes, gostaria de ser mais forte do que todos os outros.
61. Gosto de pensar a respeito das coisas por um longo tempo antes de tomar uma decisão
62. Sou mais trabalhador(a) que muita gente.
63. Muitas vezes, preciso tirar um cochilo ou um período de descanso extra, pois me canso facilmente.
64. Gosto de ser útil aos outros.
65. Mesmo que exista algum problema temporário que eu precise resolver, sempre acho que tudo acabará bem.
66. É difícil para mim gostar de gastar dinheiro comigo, mesmo tendo economizado bastante.
67. Em geral, fico calmo(a) e seguro(a) em situações que, para muitas pessoas, representariam perigo físico.
68. Gosto de guardar meus problemas para mim mesmo(a)
69. Não me importo em discutir meus problemas pessoais com pessoas que conheci há pouco tempo ou superficialmente.
70. Gosto mais de ficar em casa do que viajar ou conhecer novos

lugares.

71. Não acho que seja inteligente ajudar pessoas fracas que não podem ajudar a si mesmas.
72. Não consigo ficar com a consciência tranqüila se eu tratar outras pessoas injustamente, mesmo que sejam injustas comigo.
73. As pessoas geralmente me dizem como se sentem.
74. Muitas vezes, gostaria de ficar jovem para sempre.
75. Normalmente, fico mais aborrecido(a) pela perda de um grande amigo do que a maioria das pessoas.
76. Algumas vezes me senti como se fizesse parte de algo sem limites ou fronteiras no tempo e no espaço.
77. Algumas vezes sinto uma ligação espiritual com outras pessoas que não posso explicar em palavras.
78. Tento ser atencioso(a) aos sentimentos dos outros, mesmo que eles tenham sido injustos comigo no passado.
79. Gosto quando as pessoas podem fazer tudo o que querem sem regras rígidas ou regulamentos.
80. Provavelmente ficaria descontraído(a) e seguro(a) ao encontrar um grupo de estranhos, mesmo se eu fosse comunicado(a) de que eles não eram cordiais
81. Normalmente fico mais preocupado(a) com que alguma coisa possa dar errado no futuro do que a maioria das pessoas.
82. Em geral, penso sobre todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão.
83. Acho mais importante ser simpático(a) e compreensivo(a) com os outros do que ser prático(a) e racional.
84. Muitas vezes, sinto uma forte sensação de unidade com tudo que está ao meu redor.
85. Muitas vezes, gostaria de ter poderes especiais como o Super-Homem.
86. As pessoas me controlam demais.
87. Gosto de compartilhar o que aprendi com outras pessoas.
88. As experiências religiosas me ajudaram a compreender o verdadeiro propósito de minha vida.
89. Frequentemente, aprendo muito com as pessoas.
90. A repetição de certas práticas tem me permitido ficar bom(boa) em muitas coisas que me ajudam a ser bem-sucedido(a).
91. Em geral, consigo fazer os outros acreditarem em mim, mesmo quando sei que o que estou dizendo é exagerado ou mentiroso.
92. Preciso de muito descanso extra, de apoio ou de que transmitam confiança para me recuperar de pequenas doenças ou tensões.
93. Sei que há regras no modo de viver que ninguém pode violar sem que venha a sofrer mais tarde.
94. Não quero ser mais rico(a) que todos.
95. Eu arriscaria de bom grado a própria vida para fazer do mundo um lugar melhor.
96. Mesmo depois de pensar a respeito de alguma coisa por um longo tempo, aprendi a confiar mais nos meus sentimentos do que em minhas razões lógicas.
97. Algumas vezes senti que minha vida estava sendo dirigida por uma força espiritual maior que qualquer ser humano.
98. Geralmente, gosto de ser malvado(a) com quem foi malvado

- comigo.
99. Tenho reputação de ser muito prático(a) e de não agir pelas emoções.
  100. É fácil para mim organizar meus pensamentos enquanto falo com alguém.
  101. Muitas vezes, reajo tão fortemente a notícias inesperadas que digo ou faço coisas de que me arrependo.
  102. Fico profundamente comovido(a) por apelos sentimentais (por exemplo, quando me pedem para ajudar crianças aleijadas).
  103. Normalmente me esforço muito mais que a maioria das pessoas, pois quero sempre fazer o melhor de que sou capaz.
  104. Tenho tantos defeitos que não gosto muito de mim.
  105. Tenho pouquíssimo tempo para procurar soluções a longo prazo para meus problemas.
  106. Muitas vezes, não posso lidar com os problemas porque não sei o que fazer.
  107. Muitas vezes, gostaria de poder parar o tempo.
  108. Odeio tomar decisões baseadas somente em minhas primeiras impressões.
  109. Prefiro gastar dinheiro a economizá-lo.
  110. Normalmente tenho facilidade em exagerar a verdade para contar uma história mais engraçada ou fazer uma piada com alguém.
  111. Mesmo havendo problemas numa amizade, quase sempre tento mantê-la apesar de tudo.
  112. Se eu ficar embaraçado(a) ou humilhado(a), supero isso rapidamente.
  113. É extremamente difícil ajustar-me a mudanças em minha forma costumeira de fazer as coisas porque fico muito tenso(a), cansado(a) ou preocupado(a).
  114. Normalmente exijo razões práticas muito boas antes de aceitar mudar minhas antigas maneiras de fazer as coisas.
  115. Preciso muito de ajuda dos outros para me treinar a adquirir bons hábitos.
  116. Acho que percepção extra-sensorial (PES, como telepatia ou premonição) seja realmente possível.
  117. Gostaria de ter amigos próximos e calorosos ao meu lado a maior parte do tempo.
  118. Com frequência, fico tentando a mesma coisa repetidas vezes, mesmo não tendo tido muito sucesso por um longo tempo.
  119. Quase sempre estou relaxado(a) e despreocupado(a), mesmo quando quase todos estão com medo.
  120. Acho filmes e canções tristes um tanto chatos.
  121. As circunstâncias, muitas vezes, forçam-me a fazer coisas contra a minha vontade.
  122. Sinto dificuldade em tolerar pessoas que sejam diferentes de mim.
  123. Acho que a maioria das coisas tidas como milagres são apenas acaso.
  124. Gostaria de ser mais gentil ao invés de me vingar quando alguém me agride.
  125. Muitas vezes, fico tão encantado(a) com o que estou fazendo que fico totalmente concentrado(a) naquilo – é como se eu estivesse “desligado(a)” do tempo e do espaço.

126. Não acho que eu tenha um verdadeiro sentido de objetivo para minha vida.
127. Tento cooperar com os outros tanto quanto é possível.
128. Estou satisfeito(a) com as minhas realizações e tenho pouco desejo de fazer melhor.
129. Muitas vezes sinto-me tenso(a) e preocupado(a) em situações desconhecidas, mesmo quando os outros acham que não há risco algum.
130. Muitas vezes, sigo meus instintos, palpites ou intuições sem examinar completamente todos os detalhes.
131. As outras pessoas muitas vezes acham que sou independente demais porque não faço o que elas querem.
132. Muitas vezes, sinto uma forte ligação espiritual ou emocional com todos os que me cercam.
133. Em geral, é fácil para mim gostar de pessoas que tenham valores diferentes dos meus.
134. Tento trabalhar o mínimo possível, mesmo quando os outros esperam mais de mim.
135. Ter bons hábitos tornou-se uma “segunda natureza” em mim – eles são ações espontâneas e automáticas quase que o tempo todo.
136. Não me preocupa o fato de que, muitas vezes, os outros saibam mais do que eu a respeito de alguma coisa.
137. Em geral, tento me imaginar no lugar da outra pessoa, para poder realmente compreendê-la
138. Princípios como justiça e honestidade desempenham papel pequeno em alguns aspectos da minha vida.
139. Sei economizar dinheiro melhor que a maioria das pessoas.
140. Raramente deixo-me aborrecer ou frustrar: quando as coisas não vão bem, simplesmente passo para outras atividades.
141. Mesmo quando os outros acham que isso não é importante, freqüentemente insisto em fazer as coisas de modo rigoroso e ordeiro.
142. Sinto-me muito confiante e seguro(a), em quase todas as situações sociais.
143. Meus amigos têm dificuldades em saber como me sinto porque raramente lhes falo a respeito das minhas opiniões pessoais.
144. Odeio mudar meu modo de fazer as coisas, mesmo se muita gente me diz que há um modo novo e melhor de fazê-las.
145. Acho tolice acreditar em coisas que não podem ser explicadas cientificamente.
146. Gosto de imaginar meus inimigos sofrendo.
147. Tenho mais energia e demoro mais a me cansar que a maioria das pessoas.
148. Gosto de prestar muita atenção aos detalhes em tudo o que faço.
149. Muitas vezes, paro o que estou fazendo porque fico preocupado(a), mesmo quando meus amigos me dizem que tudo vai dar certo.
150. Muitas vezes, gostaria de ser mais poderoso(a) que todo mundo.
151. Em geral, sou livre para escolher o que vou fazer.
152. Com freqüência, fico envolvido(a) no que estou fazendo que, por algum tempo, esqueço onde estou.
153. Membros de uma equipe raramente recebem sua parte justa.
154. Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa arriscada

(como saltar de pára-quadras ou voar de asa delta) que ficar quieto(a) e inativo(a) por algumas horas.

155. Como eu, freqüentemente, gasto muito dinheiro impulsivamente, fica difícil para mim economizar dinheiro, mesmo para algum projeto especial como umas férias.
156. Não mudo meu jeito de ser para agradar a outras pessoas.
157. Não fico tímido(a) com estranhos de jeito nenhum.
158. Freqüentemente, cedo aos desejos dos amigos.
159. Gasto a maior parte do tempo fazendo coisas que parecem necessárias, mas não realmente importantes para mim.
160. Não acho que princípios religiosos ou éticos acerca do que é certo ou errado devam ter muita influência em decisões de negócio.
161. Muitas vezes, tento colocar de lado meus próprios julgamentos, de modo que eu consiga compreender melhor o que as outras pessoas estão vivenciando.
162. Muitos dos meus hábitos tornam difícil para mim realizar objetivos que valham a pena.
163. Tenho feito verdadeiros sacrifícios pessoais com a intenção de fazer do mundo um melhor – como tentar evitar guerras, pobreza e injustiças.
164. Nunca me preocupo com coisas terríveis que poderiam acontecer no futuro.
165. Quase nunca fico tão agitado(a) a ponto de perder o controle.
166. Muitas vezes, desisto de um trabalho se ele demora muito mais do que pensei que fosse demorar.
167. Prefiro começar uma conversa do que ficar esperando que os outros falem comigo.
168. Na maior parte do tempo, perdôo logo qualquer um que tenha agido errado comigo.
169. As minhas ações são, em grande parte, determinadas por influências fora do meu controle.
170. Muitas vezes tenho de mudar minhas decisões, porque eu tivera um palpite falso ou me enganara em minha primeira impressão.
171. Prefiro esperar que alguém tome a iniciativa e indique o modo de fazer as coisas.
172. Em geral, respeito as opiniões dos outros.
173. Tive algumas experiências que tornaram meu papel na vida tão claro para mim, que me senti muito entusiasmado(a) e feliz.
174. Divirto-me em comprar coisas para mim.
175. Acredito ter eu mesmo(a) experimentado a percepção extra-sensorial.
176. Acredito que meu cérebro não esteja funcionando adequadamente.
177. Meu comportamento é fortemente guiado por certos objetivos que estabeleci para minha vida.
178. De modo geral, é tolice promover o sucesso de outras pessoas.
179. Muitas vezes, gostaria de poder viver para sempre.
180. Normalmente, gosto de ficar indiferente e “desligado(a)” das outras pessoas.
181. É mais provável eu chorar em um filme triste que a maioria das pessoas.
182. Recupero-me de pequenas doenças ou estresse mais rapidamente que a maioria das pessoas.

183. Muitas vezes, quebro regras e regulamentos quando acho que posso me safar bem disso.
184. Preciso exercitar muito mais o desenvolvimento de bons hábitos antes que seja capaz de confiar em mim mesmo(a) em diversas situações tentadoras.
185. Gostaria que as pessoas não falassem tanto quanto fala.
186. Todos deveriam ser tratados com dó e respeito, mesmo que eles pareçam ser insignificantes ou maus.
187. Gosto de tomar decisões rápidas para que eu possa levar adiante o que tem que ser feito.
188. Em geral, tenho sorte em tudo o que tento fazer.
189. Em geral, estou certo(a) de que posso facilmente fazer coisas que muitas pessoas considerariam perigosas (como por exemplo, dirigir um automóvel em alta velocidade numa pista molhada ou escorregadia).
190. Não vejo sentido em continuar trabalhando em algo a não ser que haja uma grande possibilidade de que dê certo.
191. Gosto de explorar novas maneiras de fazer as coisas.
192. Gosto mais de economizar dinheiro do que gastá-lo com divertimentos ou emoções.
193. Os direitos individuais são mais importantes que as necessidades de qualquer grupo.
194. Já tive experiências pessoais nas quais me senti em contato com um poder espiritual divino e maravilhoso.
195. Já tive momentos de muita alegria nos quais subitamente tive uma sensação clara e profunda de estar intimamente ligado(a) a tudo o que existe.
196. Bons hábitos tornam mais fácil para mim fazer as coisas da maneira que quero.
197. A maioria das pessoas parece mais desembaraçada que eu.
198. Os outros e as circunstâncias, muitas vezes, são os responsáveis por meus problemas.
199. Tenho muito prazer em ajudar os outros, mesmo que eles tenham me tratado mal.
200. Muitas vezes, sinto-me como parte da força espiritual da qual depende toda a vida.
201. Mesmo quando estou com amigos, prefiro “não me abrir muito”.
202. Em geral, posso ficar ocupado(a) o dia inteiro sem ter que me forçar a isso.
203. Quase sempre penso a respeito de todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão, mesmo quando as pessoas exigem uma decisão rápida.
204. Não sou muito bom(boa) em me justificar para me livrar das enrascadas quando sou apanhado(a) fazendo algo errado.
205. Sou mais perfeccionista que a maioria das pessoas.
206. O fato de algo estar certo ou errado é apenas uma questão de opinião.
207. Acho que minhas reações naturais são agora, em geral, condizentes com meus princípios e meus objetivos a longo prazo.
208. Acredito que toda vida dependa de algum poder ou ordem espiritual que não possam ser completamente explicados.
209. Acho que ficaria confiante e relaxado(a) ao encontrar estranhos,

mesmo se eu fosse informado(a) de que eles estão zangados comigo.

210. As pessoas acham fácil recorrer a mim em busca de ajuda, apoio e um “ombro amigo.
211. Demoro mais que a maioria das pessoas para me empolgar com novas idéias e atividades.
212. Tenho problemas em mentir, mesmo quando pretendo poupar os sentimentos de alguém.
213. Existem algumas pessoas de quem eu não gosto.
214. Não quero ser mais admirado(a) que todos os outros
215. Muitas vezes, quando olho alguma coisa comum, ocorre algo maravilhoso – tenho a sensação de estar vendo essa novidade pela primeira vez.
216. A maioria das pessoas que conheço preocupam-me apenas com elas mesmas, não importa quem fique ferido.
217. Em geral, sinto-me tenso(a) e preocupado(a) quando tenho que fazer algo novo e desconhecido.
218. Muitas vezes, esforço-me ao ponto da exaustão ou tento fazer mais do que realmente posso.
219. Algumas pessoas acham que sou muito avarento(a) ou pão-duro com meu dinheiro.
220. Relatos de experiências místicas são provavelmente apenas interpretações de desejos ou esperanças.
221. Minha força de vontade é fraca demais para vencer as fortes tentações, mesmo sabendo que sofrerei as conseqüências.
222. Odeio ver alguém sofrer.
223. Sei o que quero fazer na minha vida.
224. Regularmente, levo um tempo considerável avaliando se o que estou fazendo é certo ou errado.
225. As coisas costumam dar errado para mim a menos que eu seja muito cuidadoso(a).
226. Se estou me sentido aborrecido(a), em geral me sinto melhor ao redor de amigos do que sozinho(a).
227. Não acho que seja possível compartilhar sentimentos com alguém que não tenha passado pelas mesmas experiências.
228. Muitas vezes, as pessoas acham que estou em outro mundo porque fico completamente desligado(a) de tudo o que está acontecendo ao meu redor.
229. Gostaria de ter aparência melhor do que todos os outros.
230. Menti bastante nesse questionário.
231. Geralmente, evito situações sociais em que teria que encontrar estranhos, mesmo se estou seguro(a) de que eles serão amigáveis.
232. Adoro o desabrochar das flores na primavera tanto quanto adoro rever um velho amigo.
233. Em geral, encaro uma situação difícil como um desafio ou oportunidade.
234. As pessoas envolvidas comigo precisam aprender como fazer a coisas do meu modo.
235. A desonestidade só causa problemas se você for apanhado(a).
236. Em geral, sinto-me muito mais confiante e com energia que a maioria das pessoas, mesmo depois de uma pequena doença ou estresse.

237. Gosto de ler tudo quando me pedem para assinar qualquer papel.
238. Quando nada de novo está acontecendo, geralmente, começo a procurar algo que seja emocionante ou excitante.
239. Às vezes, fico aborrecido(a).
240. De vez em quando, falo das pessoas “por trás”.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**