

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



TESE DE DOUTORADO

**FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS COM O USO
DE METILFENIDATO EM ADULTOS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Marcelo Victor

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Porto Alegre, março de 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA



TESE DE DOUTORADO

**FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS COM O USO
DE METILFENIDATO EM ADULTOS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH)**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Marcelo Victor

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Porto Alegre, março de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

MORAES VICTOR , MARCELO
FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS CLÍNICOS COM O
USO DE METILFENIDATO EM ADULTOS COM TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (TDAH) / MARCELO
MORAES VICTOR . -- 2014.
97 f.

Orientador: Claiton Henrique Dotto Bau.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Adultos. 2. Metilfenidato. 3. Resposta. 4.
Remissão. 5. Preditores. I. Dotto Bau, Claiton
Henrique , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho demandou anos de esforço e a contribuição de muitas pessoas que merecem destaque e reconhecimento:

Ao meu orientador, Prof. Claiton Bau, pelo exemplo de equilíbrio e virtude, além de dedicação incondicional ao trabalho e à ciência.

Aos amigos do PRODAH: Eugênio Grevet, Katiane Kalil, Flávio Vicente, Carlos Salgado, Rafael Karam, Eduardo Vitola, Felipe Picon, Vitor Breda, Vanessa Witter, Marcelo Cavalcanti, Paula Guimarães, Paula Rocha, Martin Meller, Verônica Contini, Nina Roth, Bruna Santos, Renata Cupertino, Evelise Polina, Ápio Scholl e Diego Rovaris, pelas tardes de estudo, convívio agradável e bom humor. Fazer ciência pode ser algo vibrante e prazeroso.

Aos pacientes, início e fim do nosso esforço.

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

À Dona Rosa, que era de outra espécie...

O aluno recebeu bolsa de estudos concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

*"Viva como se fosse morrer amanhã,
mas aprenda como se fosse viver para sempre."*

Ghandi

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em adultos é comum e clinicamente relevante. É tratado principalmente através de estimulantes como o metilfenidato. Embora eficaz, há muita heterogeneidade na resposta ao metilfenidato. O objetivo deste estudo foi avaliar preditores da resposta e da remissão do transtorno após o uso de metilfenidato de liberação imediata por um curto período em uma amostra de adultos com TDAH (n=250). Os desfechos foram analisados através da variação na gravidade avaliada a partir dos escores de desatenção, hiperatividade/impulsividade e totais na escala SNAP-IV adaptada para adultos. Em um primeiro estudo, tendo como desfecho a variação quantitativa da gravidade destes sintomas, observou-se que o único fator associado a uma melhor resposta foram escores basais mais elevados nas subescalas e nos escores totais da SNAP-IV. Análises adicionais em uma subamostra (n=62) revelaram que a estabilização prévia das comorbidades não modificou o desfecho. Esta análise adicional também sugeriu que o fenômeno da regressão à média não parece ser relevante na explicação dos achados. No segundo estudo, que avaliou a remissão do TDAH de maneira categórica, três fatores mostraram-se significativamente associados a uma maior frequência de remissão: uma menor gravidade basal do transtorno, a condição de casado e a ausência do uso de outros psicofármacos no início do tratamento com metilfenidato. O conjunto de resultados sugere que, embora pacientes com elevados escores de gravidade apresentem boa resposta ao metilfenidato, eles também tem maior dificuldade em atingir a remissão propriamente dita, a qual é o objetivo maior do tratamento.

Palavras-chave: TDAH. Adultos. Metilfenidato. Resposta. Remissão. Preditores.

ABSTRACT

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults is common and clinically relevant. It is treated with stimulants such as methylphenidate. Although effective, there is high heterogeneity in the response to methylphenidate in these patients. The objective of this study was to evaluate, in a sample of adults with ADHD (n=250), predictors of response and remission after using immediate-release methylphenidate for a short period of time. Outcomes were analysed through the variation in severity scores of the SNAP-IV scale that was adapted to adults. Inattention and hyperactivity/impulsivity subscales and the total ADHD scores were evaluated. In a first study, the response to methylphenidate was analysed as a quantitative trait. We found that the only factors associated with a better response were higher baseline scores on the SNAP-IV subscales and total scores. Secondary analyses on a subsample of these patients (n=62) revealed that prior stabilization for other comorbidities did not change the results. These additional analyses also suggested that the phenomenon of regression to the mean does not seem to be relevant in explaining the findings. In the second study, where ADHD remission was evaluated categorically, three factors were shown to significantly improve outcome: a lower baseline severity of the disorder, marital status, and the lack of use of other psychotropic drugs at initiation of treatment with methylphenidate. These sets of results suggests that although patients with high severity scores show better response to methylphenidate, they also have greater difficulty achieving remission itself, which is the primary goal of treatment.

Key-words: ADHD. Adults. Methylphenidate. Response. Remission. Predictors.

RESUMEN

El Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) en adultos es común y clínicamente relevante. Se trata principalmente con los estimulantes como el metilfenidato, el medicamento más estudiado en adultos con TDAH. Aunque es muy eficaz, hay mucha heterogeneidad en la respuesta al metilfenidato en el TDAH en adultos. El objetivo principal de este estudio fue evaluar los predictores de respuesta y remisión de metilfenidato de liberación inmediata después de su uso durante un corto período en una muestra de adultos con TDAH (n=250). Los resultados se analizaron mediante la variación de la gravedad evaluada por marcadores de déficit de atención, hiperactividad/ impulsividad y la escala total de SNAP- IV adaptada para adultos. En un primer estudio, como fin de la variación cuantitativa se encontró que el único factor asociado con una mejor respuesta fueron las puntuaciones de referencia más altas en las subescalas de la SNAP- IV. Análisis adicionales revelaron que la estabilización previa para otras comorbilidades (n=62) no cambió el resultado. Este análisis adicional también sugirió que el fenómeno de regresión a la media no parece ser relevante para explicar los hallazgos. En el segundo estudio, que evaluó la remisión de TDAH categóricamente, tres factores fueron significativos: la menor severidad basal de la enfermedad, la condición del casado y la ausencia de uso de otras drogas psicotrópicas en el inicio del tratamiento con metilfenidato. El conjunto de los resultados sugiere que aunque los pacientes con puntuaciones de alta severidad muestran buena respuesta al metilfenidato, también tienen dificultad para lograr remisión completa, que es el objetivo principal del tratamie

Palabras clave: TDAH. Adultos. Metilfenidato. Respuesta. Remisión. Predictores.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
ADHD-RS-IV	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, versão IV
APA	American Psychiatric Association
CAARS	Conners Adult ADHD Rating Scale
CDH13	Gene da Caderina 13
CGI	Clinical Global Impression Scale
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement Scale
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity Scale
CID-10	Classificação Internacional das Doenças-10ª Edição
DP	Desvio-Padrão
DRD4	Gene do Receptor D4 de Dopamina
DRD5	Gene do Receptor D5 de Dopamina
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais-4ª Edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais-5ª Edição
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HTR1B	Gene do Receptor 1B de Serotonina
IR-MPH	Immediate-Release Methylphenidate
K-SADS-E	Schedule for Affective and Schizophrenia for School-Age Children Epidemiologic Version
MPH	Methylphenidate
NNH	Number Needed to Harm
ODD	Oppositional Defiant Disorder
OROS®	Osmotic Release Oral System
OHRP	Office for Human Research Protections
RCT	Randomized Controlled Trial
RM	Regressão à Média
SCID-IV	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SLC6A3/DAT1	Gene da proteína transportadora de dopamina
SLC6A4/5-HTT	Gene da proteína transportadora da serotonina
SMD	Standardized mean difference
SNAP-IV	Swanson, Nolan and Pelham Scale - versão IV
SNAP25	Gene da proteína associada ao sinaptossoma de 25kDa
SNP	Polimorfismo de base única
SUD	Substance Use Disorders
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TUSP	Transtorno por Uso de Substâncias
USA	United States of America
VNTR	Número variável de repetições em tandem
WRAADDS	Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TDAH EM ADULTOS	10
1.1 DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	10
1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	13
1.3 COMORBIDADES.....	15
1.4 TRATAMENTO.....	16
1.4.1 Aspectos gerais sobre os marcadores de sucesso dos tratamentos psiquiátricos	16
1.4.2 Tratamento do TDAH em adultos	19
1.4.3 Fases do tratamento com metilfenidato	22
1.4.4 Resposta ao metilfenidato	22
1.4.5 Farmacogenética da resposta ao metilfenidato	24
1.4.6 Remissão como desfecho do tratamento em TDAH	25
1.4.7 Remissão com estimulantes no TDAH	27
1.4.8 Um viés a considerar: o fenômeno da regressão à média	28
2 JUSTIFICATIVA	30
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	32
5 ARTIGO 1	33
6 ARTIGO 2	51
7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
8 REFERÊNCIAS	73
ANEXO 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS TRANSTORNO HIPERCINÉTICO (CID-10, F90)	91
ANEXO 2 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O TDA/H PELO DSM-5 (APA, 2013)	93
ANEXO 3 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (APA, 1994)	95
ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	96
ANEXO 5 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE - HCPA	97

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TDAH EM ADULTOS

1.1 DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um transtorno mental que foi inicialmente descrito em crianças e adolescentes. Caracteriza-se por sintomas de desatenção, hiperatividade motora e impulsividade que são mais frequentes e graves do que o esperado para o estágio de desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo. É um dos diagnósticos psiquiátricos mais comuns na infância e adolescência, afetando cerca de 5,3% da população nessa faixa etária (POLANCZYK et al., 2007). A prevalência depende muito da metodologia de avaliação empregada e se mantém estável em todo o mundo há cerca de 30 anos (POLANCZYK et al., 2014). Embora tenha sido descrito há mais de um século como um quadro infantil (STILL, 1902), pioneiros desafiaram esse conceito a partir da década de 1960, iniciando as investigações sobre o TDAH em adultos (HARTOCOLLIS, 1968; ARNOLD et al., 1972; WOOD et al., 1976). A persistência do transtorno foi comprovada em vários estudos de seguimento da adolescência à meia-idade (GITTELMAN et al., 1985; BARKLEY et al., 1990; BIEDERMAN et al., 2000; MANNUZZA et al., 2011). Por exemplo, Biederman et al. (2000) avaliaram que ao redor dos 20 anos de idade cerca de 60% dos pacientes permaneciam com um quadro subsindrômico e apenas 10% apresentavam remissão plena.

Desta forma, entre 50 e 70% dos casos em crianças e adolescentes mantêm o diagnóstico pleno ou sintomas em quantidade suficiente para ocorrer prejuízo clinicamente relevante enquanto adultos (LARA et al., 2009; BIEDERMAN et al., 2011). A prevalência do transtorno após os 18 anos na comunidade é de cerca de 2,5% (SIMON et al., 2009), mas pode se elevar até quase 20% em ambulatórios psiquiátricos (ALMEIDA MONTES et al., 2007). Em amostras de adultos a proporção entre os gêneros é próxima de 1:1 (GREVET et al., 2006). Um paciente com TDAH perde em média 35 dias de trabalho por ano (KESSLER et al., 2005). Os custos com saúde dos adultos com TDAH são o dobro da população sem o transtorno (SECNİK et al., 2005). Os custos totais anuais atribuíveis ao TDAH em adultos foram calculados entre US\$ 105 e 194 bilhões de dólares nos E.U.A. (DOSHI et al., 2012).

A persistência dos sintomas de TDAH está relacionada a um pior funcionamento adaptativo em diversas áreas da vida adulta: sexualidade, manejo das finanças, desempenho acadêmico, ajuste ocupacional e relacionamentos sociais (KIELING & ROHDE, 2012). Frequentemente os adultos com TDAH também apresentam risco aumentado de envolvimento com a polícia, encarceramento, acidentes de trânsito e mortalidade geral, inclusive por suicídio (BARKLEY et al., 2004, 2006; MOORE et al., 2013; BARBARESI et al., 2013; VAA, 2014). Os pacientes ainda exibem uma percepção negativa da infância, dificuldades em lidar com suas demandas emocionais, instabilidade nos relacionamentos amorosos e insatisfação com aspectos importantes de suas vidas (BIEDERMAN et al., 2006). Já foi sugerido que fatores como o subtipo combinado, depressão maior, maior gravidade dos sintomas, presença de psicopatologia nos pais e adversidades psicossociais fossem preditores de persistência na transição para a vida adulta (LARA et al., 2009, BIEDERMAN et al., 2011). Questões metodológicas quanto aos instrumentos empregados para a detecção do transtorno e uma vulnerabilidade genética distinta também poderiam influenciar na permanência do diagnóstico em adultos (FRANKE et al., 2010; BIEDERMAN et al., 2011).

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico e baseado nos dois principais sistemas classificatórios utilizados em psiquiatria, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), Anexo 1, proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), Anexo 2, proposto pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 2013). O presente trabalho foi baseado em uma versão anterior do Manual DSM-IV, Anexo 3. Embora os dois sistemas utilizem terminologias diferentes para o transtorno, “Transtorno Hiperativo” na CID-10 e “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade” nos DSMs, ambos apresentam uma lista muito similar de sintomas para caracterizar a doença (KIELING & ROHDE, 2012). De acordo com o DSM, sistema classificatório de uso corrente em pesquisa, a sintomatologia do TDAH é subdividida nas áreas de desatenção e hiperatividade-impulsividade. São critérios diagnósticos para esse transtorno a presença de seis ou mais sintomas em uma ou ambas as áreas por pelo menos seis meses, com caracterização de comprometimento do funcionamento em função destes sintomas em mais de um contexto. Existem algumas diferenças entre a CID-10 e o DSM no diagnóstico do

TDAH. A CID-10 exige a presença de sintomas em todas as dimensões do diagnóstico (desatenção, hiperatividade/impulsividade) antes dos sete anos de idade. Já o DSM modificou a idade de início de 7 no DSM-IV para 12 anos na sua última versão e admite a existência do TDAH com sintomas em apenas uma das dimensões. O DSM-5 também explicitamente admite a permanência do diagnóstico após os 18 anos, incluindo nos critérios exemplos para adultos dos sintomas de TDAH (APA, 2013). Além disto, o número mínimo de sintomas exigidos em cada área para um diagnóstico de TDAH na vida adulta foi reduzido para cinco, enquanto o ponto de corte tradicional de seis sintomas foi mantido para crianças e adolescentes até 17 anos. Essas mudanças poderão alterar as taxas de prevalência do transtorno em adultos (GHANIZADEH, 2013), como já ocorreu nas estimativas de prevalência do transtorno por diferenças entre os manuais diagnósticos na definição do TDAH em menores de 18 anos de idade (POLANCZYK et al., 2007, 2014). Existem três subtipos clínicos do transtorno conforme a presença de um mínimo de cinco sintomas (em adultos) em uma ou ambas as áreas: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo e combinado. O subtipo combinado é o mais comum em amostras de adultos, seguido pelo predominantemente desatento (GREVET et al., 2006; PHILIPSEN et al., 2013).

O diagnóstico do TDAH em adultos segue sendo um processo que inclui extensa avaliação sobre a presença dos sintomas, confirmação da cronicidade e comprometimento da funcionalidade do indivíduo. Também são recomendados as informações obtidas pelo contato com terceiros e avaliação de boletins escolares na infância e adolescência (SPENCER, 2009). Atualmente, também é importante observar a possibilidade de simulação para obtenção de estimulantes como expansores cognitivos, situação vista com crescente frequência na clínica psiquiátrica brasileira (VICTOR, 2009). Com isto aumenta a necessidade de cuidado dos clínicos com um diagnóstico preciso, já que todas as pessoas tem algum grau de desatenção, mas nem todos tem TDAH. Ainda não existe um marcador biológico suficientemente sensível e específico para uso no diagnóstico do TDAH, que permanece sendo um processo essencialmente clínico (KIELING & ROHDE, 2012).

1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O TDAH apresenta uma etiologia multifatorial, sendo influenciado por fatores genéticos e ambientais (CURATOLO et al., 2010; THAPAR et al., 2013). Entre os fatores ambientais há evidências sugerindo um efeito de baixo peso ao nascer, prematuridade, exposição pré-natal ao tabaco, ao álcool e a toxinas, estresse materno, má nutrição e adversidades psicossociais (STERGIAKOULI & THAPAR, 2010). Existe, entretanto, uma forte relevância do componente genético na causalidade da síndrome com uma herdabilidade estimada em 0,76 em crianças e adolescentes (FARAONE et al., 2005). Recentemente estudos sobre a herdabilidade em adultos sugeriram que ela seria significativamente mais baixa do que a infantil, em torno de 0,3 a 0,4 (FRANKE et al., 2012). Essa diferença foi questionada e possivelmente deve-se à metodologia da avaliação dos sintomas. Os estudos em adultos envolvem geralmente o uso de escalas de auto-avaliação, enquanto que nas crianças sempre há pelo menos os pais e frequentemente também professores na avaliação dos sintomas. Quando os sintomas do transtorno são avaliados a partir de um índice composto por escalas de auto-avaliação e avaliações realizadas por outros observadores, a herdabilidade em adultos assemelha-se à do TDAH em menores de 18 anos, ao redor de 0,72 (LARSSON et al., 2013).

As técnicas de investigação de genes na etiologia do TDAH envolvem o estudo de genes candidatos, definidos *a priori* por hipóteses neurobiológicas, e varreduras genômicas, as quais avaliam milhares de genes sem hipótese prévia. Diversos genes foram associados ao TDAH através de investigações de genes candidatos, entre eles o gene do receptor D4 de dopamina (DRD4), do receptor D5 (DRD5), da proteína transportadora de dopamina (SLC6A3/DAT1), da proteína transportadora de serotonina (SLC6A4/5-HTT), do receptor 1B de serotonina (HTR1B) e da proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa (SNAP25) (GIZER et al., 2009; FARAONE & MICK, 2010; STERGIAKOULI & THAPAR, 2010). Os estudos de varredura identificaram novos *loci* como o gene CDH13, único com sobreposição entre os diferentes estudos de varredura de associação (STERGIAKOULI & THAPAR, 2010; PURPER-OUAKIL et al., 2011). O CDH13 codifica uma caderina,

molécula de adesão celular que também regula o crescimento das células neuronais (STERGIAKOULI & THAPAR, 2010).

Evidências apontam para uma base neurobiológica do TDAH, com variações estruturais e funcionais em regiões cerebrais específicas envolvidas na gênese do transtorno (CURATOLO et al., 2010; PURPER-OUAKIL et al., 2011; CORTESE, 2012). Do ponto de vista estrutural, pacientes com TDAH apresentam um volume cerebral global menor quando comparados aos controles, sendo que essa diferença é mais acentuada nos circuitos fronto-estriato-cerebelares (CASTELLANOS & TANNOCK, 2002). O volume cerebral total mensurado através de ressonância magnética foi negativamente associado ao número de sintomas de TDAH em adultos (HOOGMAN et al., 2012). Dados de estudos de neuroimagem estrutural e funcional sugerem o envolvimento de redes neuronais cerebrais relacionadas às funções da cognição, atenção, emoções e sensório-motora na gênese do TDAH. Por exemplo, há uma hipofunção na rede de atenção-cognição cíngulo-frontal-parietal (BUSH, 2011). Essas áreas são relacionadas aos sistemas neuronais relevantes para o TDAH, notadamente os sistemas de recompensa, atenção e controle motor (BUSH, 2011). Crianças e adultos com TDAH apresentam variações estruturais na substância branca, responsável por funções cognitivas, e nos circuitos fronto-límbicos, implicados em funções emocionais (CUBILLO et al., 2012). Parece haver um padrão distinto e atrasado de maturação cortical no TDAH (SHAW et al., 2007). Alterações funcionais cerebrais são confirmadas por achados neurofisiológicos que demonstram que indivíduos com TDAH apresentam elevada relação nas ondas theta/beta no eletroencefalograma (CORTESE, 2012). Em nível molecular, alterações em um único sistema neurotransmissor são improváveis como causa única que explique a complexidade do TDAH. Mais provavelmente o transtorno está ligado a disfunções em diversos sistemas, incluindo rotas dopaminérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas e colinérgicas (CORTESE, 2012). As catecolaminas (dopamina e noradrenalina) foram as primeiras implicadas no TDAH, visto que as teorias iniciais da fisiopatologia sugeriam que os sintomas seriam decorrentes de uma hipofunção dopaminérgica nessas regiões. Essa teoria foi em grande parte fortalecida pelas observações de que o metilfenidato, principal agente farmacológico usado no tratamento dos pacientes com TDAH, age principalmente nos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico e noradrenérgico (BIEDERMAN et al., 2004). Os

efeitos terapêuticos do metilfenidato parecem estar relacionados principalmente com sua ação na transmissão catecolaminérgica no córtex pré-frontal (ARNSTEN & PLISZKA, 2011).

1.3 COMORBIDADES

A persistência da síndrome durante a vida adulta está associada a uma prevalência elevada de diversas comorbidades psiquiátricas tais como transtorno opositor desafiante, transtorno de personalidade anti-social, depressão maior, transtorno bipolar, transtorno de uso de substâncias e transtornos de ansiedade (BIEDERMAN, 2004; GREVET et al., 2006; NEWCORN, 2009; PHILIPSEN et al., 2013). Diferentemente das crianças e adolescentes, que são referenciados por pais ou professores em função do baixo rendimento acadêmico ou alterações comportamentais típicas da síndrome, pacientes adultos com TDAH usualmente procuram ajuda em decorrência das comorbidades que acompanham o transtorno (ALMEIDA MONTES et al., 2007; BARKLEY & BROWN, 2008). Cerca de 70% dos pacientes com TDAH apresentam comorbidades e 56% deles apresentam pelo menos dois transtornos (McGOUGH et al., 2005), o que dificulta o diagnóstico da síndrome e influencia negativamente o prognóstico tanto do TDAH quanto das outras condições (GREVET et al., 2006; BARKLEY & BROWN, 2008; CUMYN et al., 2009; VICTOR et al., 2009; KIELING & ROHDE, 2012; MOURA et al., 2013). O transtorno opositor desafiante é a comorbidade mais comum no TDAH em adultos, estando presente em cerca de 40% dos casos. Os transtornos de humor e as ansiedades somam cerca de 30% cada, seguidos por transtornos de uso de substâncias em 15% dos casos (GREVET et al., 2006; KESSLER et al., 2006; NEWCORN, 2009; PHILIPSEN et al., 2013).

O principal problema decorrente da presença frequente de comorbidades tem relação com o aumento de complexidade do tratamento tanto do TDAH quanto dos transtornos que o acompanham. Os sintomas de TDAH são inespecíficos e estão presentes em diversos outros transtornos psiquiátricos. Quando há outra comorbidade ativa junto com o TDAH, o clínico precisa avaliar qual delas é a primária ou mais grave e deve, portanto, ser tratada inicialmente (BOND et al., 2012;

KOOIJ et al., 2012). Muitas vezes, depressões e ansiedades leves que parecem ser diretamente relacionadas ao TDAH podem ter seu tratamento adiado na expectativa de que a melhora do TDAH reduza os sintomas das comorbidades até níveis sub-clínicos. Por outro lado, pacientes que apresentam quadros mais graves de depressão, ansiedades, dependências químicas e transtorno de humor bipolar precisam ter essas condições tratadas inicialmente (NEWCORN, 2009; GOODMAN & THASE, 2009; KLASSEN et al., 2010). Nesse sentido, há inclusive indivíduos que após o tratamento das comorbidades deixam de apresentar sintomas clinicamente relevantes do TDAH. Tais situações complexas muitas vezes exigem tratamentos sequenciais (NUTT et al., 2007; BARKLEY & BROWN, 2008; BOND et al., 2012). As comorbidades aumentam o abandono pré-tratamento ou após o início do mesmo (VICTOR et al., 2009). As comorbidades também podem influenciar na escolha dos tratamentos para o TDAH e vice-versa. Quadros depressivos, por exemplo, podem ser tratados com o antidepressivo bupropiona que também tem eficácia para o TDAH (VERBEECK et al., 2009). Estimulantes devem ser usados com mais cuidado em pacientes com dependência química (PÉREZ DE LOS COBOS et al., 2012). Pacientes com transtorno bipolar mesmo estáveis podem entrar em crise se medicados com estimulantes sem o uso de estabilizadores de humor (WINGO & GHAEMI, 2008).

1.4 TRATAMENTO

1.4.1 Aspectos gerais sobre os marcadores de sucesso dos tratamentos psiquiátricos

A maioria dos transtornos psiquiátricos apresentam em sua história natural um curso crônico ou recidivante. O TDAH não foge à regra, sendo um transtorno sem cura farmacológica conhecida. A meta principal dos tratamentos médicos em geral e dos psiquiátricos em particular pode ser definida como o retorno ao bem-estar (McINTYRE et al., 2006). Bem-estar pode ser conceituado em três dimensões distintas e relacionadas ao mesmo tempo: redução de sintomas, retomada da funcionalidade psicossocial e desaparecimento das alterações fisiopatológicas (KELLER, 2003). Não existem biomarcadores amplamente difundidos e de uso

corrente na prática psiquiátrica atual, logo instrumentos que avaliem marcadores clínicos de bem-estar como a funcionalidade psicossocial ou os sintomas são pontos de referência ao alcance do clínico e poderiam ser rotina nos tratamentos.

A conceituação, operacionalização e quantificação de desfechos críticos nos transtornos psiquiátricos pode contribuir para o ajustamento do foco da atividade terapêutica e obviamente beneficiar os pacientes otimizando os resultados dos tratamentos. O estudo destes pontos críticos do tratamento seria importante para o sucesso dos tratamentos psiquiátricos (McINTYRE et al., 2006). Na psiquiatria, a conceituação desses pontos de referência para avaliação da resposta terapêutica inicialmente recebeu muita atenção, na década de 1990, por parte de pesquisadores do tratamento da depressão maior (FRANK et al., 1991). Esses autores propuseram diversos termos para definir os momentos críticos do tratamento com antidepressivos. Resposta, remissão, recaída e recorrência foram alguns dos termos propostos. Os conceitos mais importantes seriam o de resposta e o de remissão.

Resposta foi definida como uma melhora dos sintomas em decorrência do tratamento. Na depressão maior o escore categórico operacional de resposta geralmente é colocado em 50% de melhora nos sintomas e é mensurado através de alguma escala, como a Hamilton Depression Rating Scale (HAMILTON, 1960). Contudo, essa definição de melhora com o tratamento não considera a gravidade inicial do transtorno. Logo é possível que casos mais graves permaneçam sintomáticos ou ainda preenchendo critérios para a definição do transtorno mesmo tendo respondido ao tratamento. Para esses indivíduos, apenas responder ao tratamento pode ser claramente insuficiente para a obtenção de melhor qualidade de vida.

A remissão foi definida como uma resposta ao tratamento suficiente para que o paciente não preencha mais os critérios sindrômicos do transtorno e esteja virtualmente assintomático para o mesmo. Na depressão maior foi estabelecido, por exemplo, um ponto de corte de ≤ 7 pontos de escore na escala de Hamilton. Uma remissão sustentada por um longo período (>2 a 6 meses) foi chamada de recuperação por esses autores (FRANK et al., 1991). No caso da depressão, estudos subsequentes demonstraram haver uma clara vantagem em ir além da resposta e alcançar a remissão em um tratamento farmacológico (McINTYRE et al., 2006). Responder categoricamente à terapia antidepressiva sem obter remissão dos

sintomas esteve associado à recorrência, cronificação, suicidalidade, comorbidades, utilização de serviços médicos e pior qualidade de vida (McINTYRE et al., 2006). Deve-se também destacar que o aumento do número de sintomas depressivos esteve associado à diminuição da funcionalidade psicossocial em pacientes com depressão (JUDD et al., 2000).

No caso do TDAH, existem centenas de artigos avaliando o metilfenidato no em crianças (SCHACHTER et al., 2001) e algumas dezenas em adultos (CASTELLS et al., 2011). Até recentemente o foco desses estudos estava na resposta ao tratamento, mas atualmente a remissão é considerada como o desfecho ideal no tratamento do transtorno (McINTYRE et al., 2006; STEELE et al., 2006; RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011). Definições de remissão existem, estão em uso e ganharam crescente aceitação em outras áreas da psiquiatria, incorporando limites mínimos de tempo e de sintomas avaliados por escalas (DOYLE et al., 2003; ANDREASEN et al., 2005; HIRSCHFELD et al., 2007; ZIMMERMAN et al., 2013).

Diferentemente da depressão maior, o TDAH é um transtorno crônico e persistente que não ocorre em episódios. Por muito tempo foi considerado um transtorno eminentemente infantil cuja história natural apresentava a remissão como um evento esperado na adolescência. No entanto, considerando a cronicidade do TDAH em adultos, a remissão parece ser um evento que precisa ser buscado através de tratamentos farmacológicos ou não para a maioria dos indivíduos com esse transtorno (RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011). Assim como na depressão, a maior gravidade dos sintomas do TDAH (seu número e intensidade) também foi associada a um maior prejuízo funcional do transtorno (LANDGRAF, 2007; GINSBERG et al., 2011). A vasta maioria dos estudos avaliando o resultado da resposta ao tratamento do TDAH utiliza escalas medindo os sintomas como desfecho principal, embora exista uma recomendação pela implementação de domínios adicionais da resposta ao tratamento, tais como prejuízo funcional, qualidade de vida, habilidades adaptativas e funções executivas (EPSTEIN & WEISS, 2012). Já foi demonstrado que os tratamento recomendados para o TDAH (farmacológico, não-farmacológico ou multimodal) melhoram o desfecho a longo-prazo (após dois anos) em uma série de áreas além dos sintomas do transtorno (desempenho acadêmico, comportamento antisocial, direção de veículos, uso de

substâncias, obesidade, ocupação, uso de serviços sociais, auto-estima e funcionamento social) (SHAW et al., 2012).

Tomadas em conjunto, essas evidências apontam para a remissão e sua avaliação por escalas de sintomas como marcadores suficientes, embora não ideais, para a avaliação da resposta geral ao tratamento. Na verdade, a remissão pode ser definida como o melhor desfecho possível no tratamento de transtornos incuráveis e crônicos, como é o caso do TDAH em adultos.

1.4.2 Tratamento do TDAH em adultos

O tratamento do TDAH demanda uma abordagem ampla que englobe os aspectos psicológicos, sociais e biológicos do transtorno. Pacientes adultos com TDAH apresentam dificuldades crônicas em muitas áreas da vida que vão além da lista de sintomas que definem a síndrome. Nos adultos, o desempenho acadêmico, no trabalho e na organização geral da vida e nos relacionamentos precisam ser focados. O passo inicial fundamental é a oferta de informação, quando pacientes e familiares são esclarecidos sobre o transtorno. Como o TDAH em adultos é um tema polêmico, há muito preconceito e negação da doença e dos tratamentos na mídia e na internet que precisam ser contestadas com informações científicas. Dificuldades associadas como baixa auto-estima e habilidades sociais limitadas também necessitam cuidado clínico (LOUZÃ NETO, 2010).

O tratamento do TDAH em adultos evoluiu muito nas últimas décadas. A existência de muitas diretrizes, revisões sistemáticas e metanálises no assunto confirma a expansão dos conhecimentos na área. As diversas diretrizes para o tratamento (SEIXAS et al., 2012) em geral concordam em indicar abordagens multimodais para o mesmo (NUTT et al., 2007; KOOIJ et al., 2010; CADDRA, 2011). Entre os elementos indicados destacam-se, além do emprego de psicofármacos, a psicoeducação sobre o transtorno e suas comorbidades, o aconselhamento e orientação do pacientes e seus familiares e a utilização de psicoterapia individual ou em grupo. Entre as psicoterapias, as mais empregadas envolvem técnicas cognitivo-comportamentais (VIDAL-ESTRADA et al., 2012).

A farmacoterapia é o principal tratamento disponível para o TDAH. Diversas medicações são utilizadas em adultos, entre elas estimulantes, atomoxetina,

antidepressivos tricíclicos, bupropiona, modafinil, inibidores da monoaminoxidase, guanfacina e clonidina (FARAONE et al., 2010). Os estimulantes permanecem a primeira escolha em todas as diretrizes atuais para o transtorno (SEIXAS et al., 2012). Pelo menos oito metanálises avaliaram a eficácia dos estimulantes no TDAH em adultos (MORIYAMA et al., 2013). Os tratamentos geralmente são comparados em metanálises através do tamanho de efeito. Um valor de 0,2 representaria um tamanho de efeito pequeno, 0,5 moderado e valores ao redor de 0,8 representariam tamanhos de efeito grandes (WIGAL, 2009). Os estimulantes mostraram-se eficazes no curto prazo com um tamanho de efeito de 0,67 para o grupo (MORIYAMA et al., 2013). Entre os estimulantes, o metilfenidato é utilizado há várias décadas em adultos (WOOD et al., 1976), sendo também o fármaco mais estudado e recomendado para o tratamento do TDAH nessa faixa etária (SEIXAS et al., 2012). Há uma controvérsia sobre qual tipo de preparado de metilfenidato teria maior eficácia, se os de curta ação (CASTELLS et al., 2011; MORIYAMA et al., 2013) ou se não haveria diferença entre eles e os preparados de longa ação (FARAONE et al., 2010). Na metanálise metodologicamente mais consistente com metilfenidato em adultos, foram avaliados 18 ensaios clínicos randomizados com $n = 2045$ pacientes (CASTELLS et al., 2011). O tamanho de efeito foi de 0,57 para uma dose média de 57,4mg/d. Houve também evidência de relação dose-resposta indicando que a eficácia pode ser aumentada 0,1 ponto no tamanho de efeito para cada 10 mg de aumento na dose média de metilfenidato. As anfetaminas (dextroamfetamina, lisdexamfetamina e sais mistos de anfetamina) também foram avaliadas em metanálise (CASTELLS et al., 2011a) com sete ensaios clínicos randomizados, $n = 1091$ pacientes e um tamanho de efeito de 0,72.

Os estimulantes geralmente mantêm sua eficácia com o uso prolongado em adultos com TDAH. Há evidência de eficácia do metilfenidato por pelo menos 24 semanas em ensaio clínico randomizado (RÖSLER et al., 2009) e até por 2 anos em estudo aberto com anfetaminas (BIEDERMAN et al., 2005).

Em casos nos quais os estimulantes estão contraindicados, quando não há resposta aos mesmos ou na presença de efeitos colaterais impeditivos do uso, outras classes de medicações podem ser utilizadas. Entre elas destacam-se antidepressivos como a bupropiona (VERBEECK et al., 2009; MANEETON et al., 2011) e o inibidor seletivo de recaptção da noradrenalina atomoxetina (Cunill et al.,

2013). Essas opções terapêuticas apresentam tamanhos de efeito menores em relação aos estimulantes, ao redor de 0,4 (FARAONE et al., 2010; MORYIAMA et al., 2013, CUNILL et al., 2013).

O metilfenidato geralmente apresenta um perfil favorável de uso em adultos com TDAH (PETERSON et al., 2008). Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, perda de apetite, instabilidade emocional, tensão e depressão. Tais efeitos são dose-dependentes e o número necessário para haver abandono do tratamento devido aos efeitos colaterais (NNH = 23) é relativamente alto, indicando uma boa aceitabilidade geral da droga (GODFREY, 2009). Entretanto, o metilfenidato também apresenta alguns riscos de interesse clínico, notadamente psiquiátricos e cardiovasculares. Os riscos psiquiátricos são de psicose em casos raros, exacerbação de quadros afetivos e de dependência química (ROSS et al., 2006). Pode haver, por exemplo, até 40% de viradas hipomaniacas ou maníacas em pacientes bipolares sem tratamento adequado com estabilizadores de humor (WINGO & GHAEMI, 2008). Já os riscos cardiovasculares em adultos parecem estar relacionados a um aumento médio de dois pontos na pressão arterial sistólica, elevando o risco de infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos, embora a chance destes eventos seja considerada extremamente baixa em indivíduos normotensos sem outros fatores de risco cardiovasculares, como o uso de tabaco ou diabetes mellitus (WESTOVER et al., 2012; MICK et al., 2013; MARTINEZ-RAGA et al., 2013).

O desempenho do metilfenidato para o tratamento do TDAH o coloca entre as drogas mais eficazes da psiquiatria e mesmo da medicina (LEUCHT et al., 2012). Cerca de 70% das crianças, adolescentes e adultos respondem adequadamente (BIEDERMAN et al., 2004; CASTELLS et al., 2011; DIAS et al., 2013; MORIYAMA et al., 2013). Apesar disso, o tratamento é pouco frequente em adultos. Apenas 10,9% dos indivíduos diagnosticados foram tratados para o TDAH no ano anterior à pesquisa (KESSLER et al., 2006). A permanência em tratamento também é incomum. Cerca de 10% dos pacientes adultos com TDAH completam um ano utilizando a medicação prescrita, a maioria tendo abandonado o metilfenidato nos dois primeiros meses de tratamento (OLFSON et al., 2007). Em um seguimento de adultos com TDAH em um ambulatório especializado da amostra de Porto Alegre,

22,7% dos pacientes utilizavam metilfenidato sete anos (em média) após a primeira avaliação (Rafael Karam, comunicação pessoal).

1.4.3 Fases do tratamento com metilfenidato

O abandono prematuro do tratamento antes ou após o início da medicação é uma causa comum de falha nos esquemas farmacológicos propostos em muitos transtornos psiquiátricos (CENTORRINO et al., 2001; ZULLIG et al., 2013; CAÑAS et al., 2013; CHILDRESS et al., 2014). A terminologia que descreve estas perdas pode ser confusa. O abandono do tratamento antes do início de uma medicação, mas após o estabelecimento de um diagnóstico, mesmo que provisório, é geralmente chamado de abandono pré-tratamento (ISSAKIDIS & ANDREWS, 2004). O abandono após o início do tratamento em estudo é comumente descrito simplesmente como abandono ou *dropout* (ARNOW et al., 2007); já o seguimento inadequado do esquema posológico indicado sem a interrupção total do tratamento é descrito, na maioria das vezes, como não adesão (*adherence* ou *compliance*) (FARAONE et al., 2007).

Comumente acontecem perdas nas fases iniciais do tratamento com metilfenidato em adultos com TDAH. Em um estudo prévio na amostra de Porto Alegre de adultos com TDAH o abandono pré-tratamento ocorreu em 22,5% dos pacientes, estando associado à presença de transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, abuso de álcool e transtorno opositor desafiante. Já o abandono após o início do metilfenidato ocorreu em 26,6% dos indivíduos, sendo mais frequente em portadores de fobia social (VICTOR et al., 2009).

1.4.4 Resposta ao metilfenidato

A resposta às drogas é um fenômeno complexo e com muitos aspectos relevantes, incluindo adesão à prescrição, efeito placebo, idade, sexo, etnia, dose empregada, gravidade e tipo da doença, presença de comorbidades, uso de outras drogas e de substâncias lícitas e ilícitas, funções orgânicas (principalmente hepática e renal), dieta e fatores genéticos (ÖZDEMIR et al., 2002, AITCHISON et al., 2005; FROELICH et al., 2011). O aprimoramento do conhecimento sobre a importância

relativa dos fatores sócio-demográficos, clínicos e genéticos que influenciam a resposta às medicações poderia otimizar a terapêutica através da individualização do tratamento (EVANS et al., 2004). Esses avanços são particularmente desejáveis porque podem gerar condições para uma melhora na efetividade dos tratamentos psiquiátricos em geral e do TDAH em adultos em particular.

Mesmo com uma resposta satisfatória ao metilfenidato no tratamento do TDAH, existe uma considerável variabilidade interindividual (VOLKOW & SWANSON, 2003; FARAONE et al., 2010; KIELING & ROHDE, 2012) aos efeitos psicotrópicos do estimulantes em geral e do metilfenidato em particular. Alguns pacientes apresentam uma resposta parcial, nenhuma resposta ou ainda toxicidade e efeitos colaterais. As diferenças encontradas nas taxas de resposta ao metilfenidato nos estudos em adultos podem ser atribuídas a variações nas definições de melhora clínica, características das amostras, presença de comorbidades, métodos diagnósticos e doses utilizadas (KOOIJ et al., 2004).

Nos adultos com TDAH há evidências de ensaios clínicos randomizados que comprovam que doses maiores (CASTELLS et al., 2011), maior gravidade do transtorno, gênero masculino e menor escolaridade (BUITELAAR et al., 2011) estariam associados a uma melhor resposta ao metilfenidato. Também há evidências de que a presença de transtornos de uso de substâncias poderia reduzir a eficácia (SCHUBINER et al., 2002; CARPENTIER et al., 2005; LEVIN et al., 2006; 2007) ou aumentar a dose necessária para obtenção de uma resposta satisfatória com metilfenidato (BIEDERMAN et al., 2012). O transtorno de uso de substâncias é a comorbidade melhor estudada na resposta ao tratamento com metilfenidato em adultos. Transtornos de personalidade também foram associados a uma menor resposta ao metilfenidato (MARCHANT et al., 2010; ROBINSON et al., 2010). Por outro lado, o transtorno opositor desafiante e um grupo de sintomas conhecido como desregulação emocional, que não compõe um transtorno em adultos nos manuais estatísticos (instabilidade emocional, depressões breves, irritabilidade, descontroles emocionais, reação exagerada ao estresse e sentimentos frequentes de frustração), foram associados a uma melhor resposta ao metilfenidato (REIMHERR et al., 2007; MARCHANT et al., 2011). Cabe comentar que no DSM-5 há uma nova categoria chamada de transtorno disruptivo de desregulação do humor que descreve sintomas semelhantes, mas que está limitada por definição até os 18 anos de idade.

A literatura também apresenta achados semelhantes quanto aos fatores associados à resposta a outras drogas utilizadas no tratamento do TDAH em adultos. A presença de desregulação emocional foi associada a uma maior resposta ao inibidor de receptação seletivo da noradrenalina atomoxetina (REIMHERR et al., 2005). Uma história de depressão ou transtorno de estresse pós-traumático foi associada a melhor resposta à atomoxetina em adultos com TDAH (SPENCER et al., 2006). Doses maiores de lisdexamfetamina foram necessárias em pacientes com maior gravidade basal dos sintomas (FARAONE et al., 2012). A presença de comorbidade com pelo menos um transtorno de humor ou de ansiedade reduziu a resposta à dextroanfetamina em comparação a paroxetina e placebo em adultos com TDAH (WEISS & HECHTMAN, 2006).

Os ensaios clínicos randomizados realizados com metilfenidato em adultos com TDAH utilizaram diversas definições de resposta. De uma maneira geral, os parâmetros de resposta utilizados são ou uma redução de 30% nos escores de gravidade (BIEDERMAN et al., 2005; SPENCER et al., 2005) ou a resposta dimensionalmente avaliada na redução nos sintomas mensurados (ADLER et al., 2009), associadas ou não a uma pontuação de 1 (“sem transtorno”) ou 2 (“minimamente doente”) na escala Clinical Global Impression Scale (CGI) (National Institute of Mental Health, 1985). Quanto aos instrumentos, vários foram considerados, incluindo a ADHD Rating Scale-IV (KOOIJ et al., 2004), a Conners Adult Rating Scale (CAARS) (JAIN et al., 2007; MEDORI et al., 2008), a Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) (RÖSLER et al., 2008) e a própria CGI (KOOIJ et al., 2004; JAIN et al., 2007; BIEDERMAN et al., 2005). Um único estudo (REIMHERR et al., 2007) utilizou como critério de resposta o percentual de 50% de redução (na escala WRAADDS) usualmente aceito na depressão e no transtorno bipolar (DOYLE et al., 2003; HIRSCHFELD et al., 2007).

1.4.5 Farmacogenética da resposta ao metilfenidato

O estudo da influência dos fatores genéticos na eficácia e toxicidade das drogas é denominado farmacogenética (MROZIEWICZ & TYNDALE, 2010). Uma das principais estratégias de busca no estudo de genes candidatos para influenciar a resposta terapêutica baseia-se na avaliação de variações em polimorfismos de base

única (SNPs). Todos os genes já associados ao TDAH, notadamente aqueles do sistema dopaminérgico, são considerados candidatos a influenciar a resposta ao metilfenidato (POLANCZYK et al., 2005). Tais genes são candidatos óbvios às investigações farmacogenéticas porque estão relacionados à metabolização dos estimulantes, aos transportadores de neurotransmissores através da membrana pré-sináptica e aos receptores pós-sinápticos relacionados ao mecanismo de ação suposto dos estimulantes (CONTINI et al., 2013). A principal ação terapêutica do metilfenidato é o bloqueio do transportador da dopamina na fenda sináptica do sistema catecolaminérgico do córtex pré-frontal (ARNSTEN & PLISZKA, 2011). Logo, é natural que o gene que codifica essa proteína (SLC6A3/DAT1) fosse o primeiro e o mais estudado da resposta terapêutica ao metilfenidato (CONTINI et al., 2013).

Em crianças, uma metanálise avaliando a influência do DAT1 demonstrou que há uma associação entre o genótipo 10-10 no número variável de repetições em *tandem* (VNTR) na região 3' (3'-VNTR) e uma menor resposta ao metilfenidato (PURPER-OUAKIL et al., 2008). Estudos posteriores em crianças encontraram associações com outros genes candidatos, tais como o gene do receptor D4 de dopamina (DRD4), indicando que provavelmente a resposta clínica ao metilfenidato é influenciada por múltiplos genes, cada um com um pequeno efeito (POLANCZYK et al., 2010; KIELING et al., 2010; FROEHLICH et al., 2011; CONTINI et al., 2013).

A possibilidade da influência de variantes genéticas na resposta ao metilfenidato foi avaliada em cinco estudos farmacogenéticos em adultos com TDAH até o momento (MICK et al., 2006; KOOIJ et al., 2008; CONTINI et al., 2010, 2011, 2012). A maioria dos achados é negativa, mas há um único estudo (KOOIJ et al., 2008) em que achado infantil foi replicado, isto é, pacientes com a presença do genótipo 10-10 no gene DAT1 tiveram resposta menor ao metilfenidato. Assim, os resultados com estudos de farmacogenética e o uso clínico dos mesmos seguem limitados (LÉON, 2009; KIELING et al., 2010). Vale destacar que dos cinco estudos disponíveis, três foram realizados com a amostra de Porto Alegre de adultos com TDAH (CONTINI et al., 2013).

1.4.6 Remissão como desfecho do tratamento em TDAH

Foi proposto que a remissão consequente ao tratamento do TDAH fosse caracterizada por uma redução dos sintomas a um mínimo, com leve ou desprezível repercussão funcional, já que a eliminação dos mesmos é praticamente impossível pela sua natureza dimensional (STEELE et al., 2006). Idealmente, a remissão no tratamento do TDAH deveria também ir além da regressão dos sintomas a níveis não-sindrômicos, incluindo melhoras em várias áreas da vida do indivíduo como o desempenho acadêmico, profissional e relacionamentos afetivos, com consequente melhora na qualidade de vida e normalização geral do funcionamento psicossocial (STEELE et al., 2006). A remissão proposta como meta do tratamento do TDAH por alguns autores (STEELE et al., 2006; McINTYRE et al., 2006, RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011) seria equivalente à remissão funcional que Biederman et al. (2000) consideraram como o desfecho ideal, embora inusual, da história natural do TDAH da infância e adolescência ao entrar na vida adulta. Não existe consenso sobre quanto tempo o paciente precisaria permanecer nessas condições para que o TDAH fosse, por definição, declarado em remissão (RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011). Esse consenso também não existe em outros transtornos psiquiátricos onde os tempos para remissão variam desde uma semana no transtorno bipolar (HIRSCHFELD et al., 2007) até seis meses na esquizofrenia (ANDREASEN et al., 2005). De qualquer modo, a implementação do conceito de remissão tem o potencial de beneficiar os clínicos fornecendo a eles metas claras e permitindo comparações entre diferentes opções terapêuticas. Também teria a vantagem de permitir aos pesquisadores a avaliação dos preditores de remissão com o tratamento do TDAH (RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011).

Muitas escalas foram utilizadas na pesquisa do TDAH para definir a remissão dos sintomas. As mais comumente utilizadas são a Swanson, Nolan and Pelham Scale, versão IV (SNAP-IV) (SWANSON et al., 2001), a ADHD Rating Scale, versão IV (ADHD-RS-IV) e a Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) (National Institute of Mental Health, 1985) (STEELE et al., 2006; McINTYRE et al., 2006; RAMOS-QUIROGA & CASAS, 2011). Embora inicialmente desenvolvidas para crianças e adolescentes, estas escalas podem ser adaptadas e utilizadas em adultos (MURPHY et al., 2004). Foi proposto que a remissão sintomática fosse operacionalizada como um escore mínimo definido para cada uma das escalas (SWANSON et al., 2001; McINTYRE et al., 2006; MATTINGLY et al., 2013). Esse

ponto de corte implicaria, por exemplo, em uma pontuação média ≤ 1 (equivalente a um escore geral ≤ 18) na escala SNAP-IV refletindo escores médios entre 0 (“nem um pouco”) e 1 (“um pouco”), equivalentes aos grupos controle sem TDAH (SWANSON et al., 2001; STEELE et al., 2006; MATTINGLY et al., 2013). Especificamente para a escala CGI, uma pontuação entre 1 (“sem transtorno”) e 2 (“minimamente doente”) seria a indicada.

1.4.7 Remissão com estimulantes no TDAH

Existem poucos estudos avaliando a remissão com o uso de estimulantes em crianças e adolescentes entre 3 e 16 anos de idade (SWANSON et al., 2001; STEIN et al., 2003; WEISS et al., 2004; STEELE et al., 2006; GREENHILL et al., 2006; HONG et al., 2008; ATZORI et al., 2009; CHOU et al., 2012). A maioria utilizou metilfenidato de liberação imediata ou controlada (OROS®). A remissão variou entre 16 e 72% dos indivíduos e a escala mais utilizada para sua avaliação foi a SNAP-IV. Os preditores de remissão nesses estudos foram a combinação com psicoterapia (SWANSON et al., 2001), o uso do preparado OROS® (STEELE et al., 2006; STEIN et al., 2003; CHOU et al., 2012) ou de dexmetilfenidato (WEISS et al., 2004) sobre o metilfenidato de liberação imediata, o uso de doses altas da droga avaliada (STEIN et al., 2003; CHOU et al., 2012), o subtipo combinado (STEIN et al., 2003), um menor escore inicial de gravidade dos sintomas (HONG et al., 2008; CHOU et al., 2012) e a ausência de comorbidades (ATZORI et al., 2009) e de história familiar (CHOU et al., 2012).

Um pequeno número de estudos descreveu a frequência da remissão com o uso de estimulantes em adultos com TDAH, nenhum deles voltado para o metilfenidato de liberação imediata. No primeiro estudo que avaliou explicitamente a ocorrência de remissão - definida como ≤ 1 na escala ADHD-RS-IV - em adultos com TDAH, esta ocorreu em 160/352 (45,5%) dos indivíduos utilizando lisdexanfetamina em quatro semanas sob condições de ECR (MATTINGLY et al., 2013). No seguimento aberto desses indivíduos por 12 meses, 278/327 (85,0%) foram considerados em remissão. Não houve diferença nas taxas de remissão entre as diversas doses empregadas de lisdexanfetamina na fase aberta do estudo (86,4% com 30mg; 84,8% com 50mg e 84,8% com 70mg). No geral, 227/345 (65,8%) dos

participantes do estudo estavam em remissão na sua visita final. Em Adler et al. (2009) a remissão ocorreu em 53/82 (64,6%) dos pacientes utilizando dextrofenidato de liberação lenta por 5 semanas em condições de ECR. A remissão nesse estudo foi definida como uma pontuação entre 1 e 2 na escala Clinical Global Impressions – Improvement (CGI-I) (GUY, 1976). Na fase aberta de seguimento de 6 meses a remissão ocorreu em 76/82 pacientes (92,7%) mantidos em medicação e em 18/20 (90,0%) dos pacientes que migraram do placebo para a droga ativa. Jain et al. (2007) relataram “normalização” (escore T <65) na escala de Conners (CAARS) em 28/38 (73,7%) pacientes em um estudo de cinco semanas com metilfenidato de múltiplas camadas e longa ação.

Apenas dois estudos avaliaram possíveis preditores de remissão no TDAH em adultos. No primeiro, Buitelaar et al. (2011) relataram que os preditores de “normalização” na escala de Conners (CAARS) foram uma menor gravidade inicial do transtorno e o gênero masculino com o uso de metilfenidato OROS®. No segundo, Ginsberg et al. (2011) relataram achados na direção oposta, com pacientes com TDAH mais grave apresentando taxas maiores de remissão (≤ 1 na escala ADHD-RS-IV) com lisdexanfetamina.

1.4.8 Um viés a considerar: o fenômeno da regressão à média

Artefato metodológico é um tipo de viés produzido quando atribuímos a algo o que é meramente produto do método de análise do objeto em estudo. A regressão à média (RM) é um tipo de artefato metodológico que pode ocorrer quando se analisa uma mudança clínica entre dois pontos consecutivos de tempo (Nielsen et al., 2007). O fenômeno da RM merece atenção quando a resposta a qualquer intervenção farmacológica é investigada e pode ser particularmente relevante em estudos naturalísticos nos quais geralmente não há grupos controle. Trata-se portanto de um fenômeno estatístico que ocorre quando medidas repetidas são feitas no mesmo indivíduo. Em uma distribuição normal as variáveis oscilam em flutuação randômica (ao acaso) ao redor de suas médias de modo não-sistemático e os valores observados podem apresentar o chamado erro randômico, isto é, uma variação não-sistemática ao redor da média verdadeira (Barnet et al., 2005). Esse erro é diferente do erro sistemático, no qual os valores observados estão consistentemente

enviesados. É raro observar fenômenos biológicos sem erro randômico, o que faz da RM um fato muito comum. Ao observar medidas repetidas em um mesmo indivíduo, dados que numa primeira medida são relativamente altos ou relativamente baixos tenderão a ser seguidos por dados menos extremos e mais próximos da média real daquele indivíduo (Barnett et al., 2005). Dessa forma, a RM também ocorre quando selecionamos uma amostra por seus valores extremos na primeira medida de uma variável e então medimos novamente essa variável no grupo selecionado (Bland & Altman, 1994a).

A mudança em muitos fenômenos pode ter sua causa atribuída erroneamente a alguma intervenção se a RM n análise de dados experimentais. O problema prático que ela impõe é a necessidade de distinção entre uma mudança na variável em estudo entre os tempo t1 e t2 que seja resultado da intervenção aplicada da mudança que simplesmente provém da variação natural esperada ao redor da média (Barnett et al., 2005).

Há vários modos de lidar com o problema da RM. Em estudos que avaliam a eficácia de um fármaco ele pode ser eliminado pela inclusão de um grupo controle que permita estabelecer uma base comparativa e também a inclusão randômica do placebo (Nielsen et al., 2007; Bland & Altman, 1994a). Essa opção não é possível em estudos naturalísticos não controlados de efetividade. Restam então duas outras opções para lidar com a RM. A primeira envolve fórmulas estatísticas que demandam conhecimento das médias populacionais (Nielsen et al., 2007). A segunda exige apenas que sejam feitas múltiplas medidas da variável em questão, sendo que a redução no efeito de RM é maior entre a primeira e a segunda medida (Barnett et al., 2005). A utilização de um terceiro tempo (t1, t2, t3) no estudo de qualquer variável reduz significativamente a ocorrência da RM quando a intervenção em estudo for aplicada entre t2 e t3. Esse método é particularmente factível em estudos naturalísticos.

2 JUSTIFICATIVA

Os preditores de melhora com psicofármacos foram pouco avaliados em adultos com TDAH. Não há estudos que avaliem preditores de resposta ou de remissão do transtorno nesse grupo etário com o uso de metilfenidato de liberação imediata. A identificação de tais preditores poderia orientar e facilitar as decisões clínicas promovendo uma otimização do tratamento e uma abordagem mais personalizada. A presença de comorbidades é regra no TDAH em adultos e o sequenciamento das intervenções é uma recomendação recorrente na literatura, embora tenha sido pouco estudada. Também a regressão à média nunca foi considerada em estudos sobre a resposta aos estimulantes em adultos com TDAH.

Desta forma é relevante estudar uma amostra de adultos com TDAH que completam um tratamento com metilfenidato de liberação imediata para avaliar os preditores de melhora terapêutica. Resultados de ensaios clínicos randomizados nos quais as amostras são altamente selecionadas podem ser complementados por estudos naturalísticos nos quais a seleção dos pacientes é mais próxima do mundo real da clínica psiquiátrica. O delineamento naturalístico do estudo também possibilita avaliar o impacto da estabilização das comorbidades na melhora terapêutica, entendida tanto como resposta quanto como remissão após o uso do metilfenidato.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é avaliar os preditores de remissão e resposta ao tratamento com metilfenidato de liberação imediata em uma amostra naturalística de adultos com TDAH.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os efeitos de variáveis psicossociais e clínicas na resposta a um tratamento de curta duração (por pelo menos 30 dias) com metilfenidato de liberação imediata em adultos com TDAH. (Paper 1}

Verificar se o tratamento prévio de comorbidades altera ou modifica os fatores preditores da resposta ao metilfenidato.

Analisar, após a inclusão de um momento adicional de avaliação, se o fenômeno da regressão à média é um viés provável neste estudo.

Avaliar os efeitos de variáveis psicossociais e clínicas na remissão após um tratamento de curta duração com metilfenidato de liberação imediata em adultos com TDAH.

4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os protocolos de pesquisa foram aprovados pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o número 01-321. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

5 ARTIGO 1

Journal of Clinical Psychopharmacology. 2014 Apr;34(2):1-9.

SEVERITY BUT NOT COMORBIDITIES PREDICTS RESPONSE TO METHYLPHENIDATE IN ADULTS WITH ADHD: RESULTS FROM A NATURALISTIC STUDY*

Marcelo M. Victor¹, Eugenio H. Grevet^{1,2}, Carlos A. I. Salgado¹, Katiane L. Silva¹, Rafael G. Karam¹, Eduardo S. Vitola¹, Felipe A. Picon¹, Verônica Contini⁵, Diego L. Rovaris³, Paula O. Guimarães-da-Silva¹, Paula Blaya-Rocha¹, Paulo S. Belmonte-de-Abreu², Luis A. Rohde^{2,4} and Claiton H. D. Bau³

Author affiliations:

1. ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil;
2. Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, UFRGS, Brazil;
3. Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Brazil;
4. National Institute of Development Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil.
5. Postgraduate Program in Biotechnology. Centro Univeritário UNIVATES, Brazil.

Corresponding Author: Claiton H. D. Bau, Departamento de Genética, UFRGS, Campus do Vale, Av. Bento Gonçalves, 9500. 91501-970. Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: (5551) 3308-6718; Fax: (5551) 3308-7311; E-mail: claiton.bau@ufrgs.br

Sources of support: This work was supported by the following funding sources: CNPq, CAPES and FAPERGS-DECIT-PPSUS.

Conflict of interest: LAR was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. He receives authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part of two child psychiatric meetings from Novartis and Janssen-Cilag in 2010. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient

Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Abbott, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire.

Running title: Response to methylphenidate in ADHD

Word count: Text, 2453; Abstract, 196; Figures, 1; Tables, 2; References: 42.

Abstract

Although the identification of reliable predictors of methylphenidate response in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is necessary to guide treatment decisions, very few data exist on this issue. Here, we assessed predictors of clinical response to immediate-release methylphenidate (IR-MPH) in a naturalistic setting by analyzing the influence of demographic factors, severity and a wide range of comorbid psychiatric disorders. Two hundred and fifty adult patients with ADHD were evaluated and completed a short-term treatment with IR-MPH. Mental health diagnoses were based on DSM-IV criteria through the use of standard structured interviews. The SNAP-IV scale adapted to adults was used to assess the severity of ADHD. In the linear regression model, only higher severity of ADHD was associated to a better IR-MPH response ($b = 0.770$; $P < 0.001$). Treatment of comorbidities in a subsample ($n = 62$) did not modify this pattern. Our findings suggest that in clinical settings patients with more severe ADHD symptomatology have a good response to treatment, independently from the presence of mild or stabilized comorbidities and their treatments. For adults with ADHD, differently from other common psychiatric disorders like depression and anxiety, higher severity is associated with better treatment response.

Keywords: ADHD, adult, comorbidities, treatment, methylphenidate.

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a frequent psychiatric disorder affecting approximately 2.5% of adults in community-based studies¹, and around 20% of individuals in general adult psychiatric outpatient samples². A substantial amount of evidence documents the efficacy of immediate (IR-MPH) and modified-release formulations of methylphenidate hydrochloride (MPH) in adults with ADHD³. Indeed, MPH is actually a first line treatment for inattention, hyperactivity, and impulsivity in adults with ADHD^{4,5}. However, heterogeneity in response rates to pharmacological treatment has been reported in adults affected by the disorder³.

The identification of reliable predictors of MPH response in adults with ADHD is necessary to guide treatment decisions. There is evidence from randomized controlled trials (RCTs) that higher dosing³, higher scores of ADHD symptoms, male gender and lower academic achievement⁶ may predict better outcomes. There is also some evidence that substance use disorders (SUD) may reduce the efficacy⁷⁻¹⁰ and require higher doses of MPH¹¹. In addition, personality disorders could decrease response to MPH^{12,13}. On the other hand, oppositional defiant disorder (ODD) and a group of symptoms known as “emotional dysregulation” (mood lability, mild periods of depression, irritability, problems with temper control, overreaction to stress, and frequent feelings of frustration) were associated to better MPH response in ADHD^{14,15}. Most of these studies analyzed a relatively narrow range of comorbidities, and, considering that they were RCTs, systematically excluded a significant proportion of comorbid cases. Significant methodological differences probably determined different findings obtained in these previous studies. For example, some of these samples⁷⁻⁹ were primarily ascertained for other psychiatric disorders (ADHD was a comorbidity), increasing the relative importance of these disorders as a predictive factor for response to ADHD treatment.

Results from highly selected samples included in RCTs should be complemented by those derived from samples followed up in naturalistic settings reflecting real world clinical practices in which drug criteria selection is less restricted and there is wider psychiatric heterogeneity. This permits an appraisal of the relative influences of ADHD itself and comorbidities in the potential for improvement. This design also allows the evaluation of possible effects of the stabilization of comorbidities in ADHD treatment response.

Considering the scarcity of studies on predictors of treatment outcome in adults with ADHD, the aim of the present investigation is to simultaneously explore the relative role of socio-demographic characteristics, severity and a range of comorbid psychiatric disorders on the response to a short term IR-MPH treatment in a naturalistic sample. We also aim to verify if the previous stabilization of comorbidities could modify the predictive factors of response to IR-MPH.

Methods

Study Design

This is a longitudinal study using a nonrandom assignment, quasi-experimental design.

Subjects

From 703 patients consecutively evaluated in the Adult ADHD Outpatient Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from March 2003 to July 2012, 495 received a diagnosis of ADHD and 323 received MPH (Figure 1). After the exclusion of individuals who dropped out before or during treatment, the final sample was composed of 250 adults that completed the treatment protocol (completers). Predictors of pretreatment attrition and dropout in this sample were reported in a previous study¹⁶. The inclusion criteria were (1) Native-Brazilian of European descent, (2) age 18 years or older, (3) fulfillment of *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* diagnostic criteria for ADHD, both currently and during childhood, and (4) eligibility to IR-MPH. Exclusion criteria were the presence of (1) refusal or contraindication for IR-MPH use, (2) evidence of clinically significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma), (3) current or past history of psychosis, (4) intelligence quotient (IQ) ≤ 70 . The project was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (IRB) of the hospital (IRB # 00000921; OHRP, USA). All patients signed an informed consent.

Diagnostic Procedures

The diagnostic procedures followed DSM-IV criteria for ADHD and oppositional defiant disorder and used a 3-step procedure: a) clinical interview; b) the Portuguese version of K-SADS-E¹⁷; c) review of each diagnosis derived through K-SADS-E in a clinical committee, as already described¹⁸. Questions about symptomatology originally designed for children were adapted for adults¹⁹. Subjects

needed to fulfill DSM-IV criteria for ADHD with the exception of age-of-onset of impairment. We used a flexible age-of-onset (12 years of age or earlier) considering studies not supporting the validity of the DSM-IV age-of-onset criterion²⁰⁻²². The interviewers in this research were psychiatrists extensively trained in the application of this research protocol. The Kappa coefficients for the K-SADS-E ADHD diagnosis and subtypes during childhood and adulthood were all above 0.9¹⁹. The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) was carried out to evaluate current and lifetime comorbid psychiatric disorders²³. The diagnoses of conduct and anti-social personality disorder were evaluated by using the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)²⁴. The vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R)²⁵ were used to evaluate the cognitive performance. Trained psychologists performed the neuropsychological evaluation. The clinical evaluation process included at least 4 weekly sessions.

A comprehensive protocol for the investigation of socio-demographic profile and medical history was applied for all subjects enrolled in this study^{18,19}.

Pharmacological Intervention

The treatment protocol was designed following Brazilian guidelines²⁶ for ADHD treatment that are very similar to the worldwide practice⁵. All patients with unstable comorbidities were initially treated for these disorders and reevaluated after stabilization for the persistence or remission of ADHD diagnosis. If ADHD persisted, they were included in IR-MPH treatment protocol. Patients were treated with weekly increases in IR-MPH dose until symptom control or occurrence of limiting adverse effects. The endpoint was defined as a broad and satisfactory improvement in patients' symptoms, based on clinical judgment and patient's self-perception. This procedure was similar to previous similar naturalistic studies²⁷.

The drug was administered twice or three times daily according to the patient's activities. Patients were usually reassessed at least two times in a period of at least 30 days after initiation and titration of IR-MPH, until they achieved the best possible response. The final average IR-MPH dose was 0.52 mg/kg/day (SD = 0.21 mg/kg/day), ranging from 0.13 to 1.23 mg/kg/day.

Treatment response was evaluated as the severity of ADHD symptoms assessed by the Portuguese version of the Swanson, Nolan and Pelham Rating

Scale-version IV (SNAP-IV)²⁸. This Likert-type scale includes items from DSM-IV criteria for ADHD and oppositional defiant disorder. 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. SNAP-IV scores are computed by summing scores in items from each dimension (inattention, hyperactivity/impulsivity) divided by number of items in the dimension. Concomitant use of other psychiatric medications was allowed, as recommended^{29,30} in situations that did not fulfill exclusion criteria.

Statistical Analysis

ADHD severity scores (based on SNAP-IV) were compared through paired t tests in order to verify if there was a significant improvement of ADHD symptoms after IR-MPH.

In the analyses of predictors of MPH treatment response, the outcome measure was the variation (Δ) in severity scores between the beginning of the treatment (baseline level) and after concluding IR-MPH treatment (endpoint). The outcome variables (Δ ADHD, Δ inattention and Δ hyperactivity/impulsivity) were defined as ADHD scores after IR-MPH use less ADHD scores at baseline.

Three secondary analyses were performed. First, we restricted analysis to MPH naïve patients (n = 200). Second, since the presence of current comorbidities could modify the association between response and predictors⁷⁻¹⁰, the analysis was also ran including as potential covariates current instead of lifetime comorbidities status. Third, we addressed the issue of the impact of previous stabilization of comorbidities in the response to IR-MPH, analyzing separately the specific subgroup that was previously treated for comorbidities, but continued presenting clinically significant ADHD symptoms. Patients with unstable psychiatric disorders needing psychopharmacologic treatment before IR-MPH use (except nicotine dependence, oppositional defiant and antisocial personality disorders) were included in the main sample using as baseline scores ADHD symptomatology after stabilization (n = 62). This third analysis also allowed for addressing a possible regression to the mean bias. This effect should be excluded in circumstances where severity scores tend to be extreme in the first measurement, leaning to the average on subsequent evaluations³¹. This bias can therefore be partially controlled with repeated measurements³².

The effect of potential predictors on severity variation in both primary and secondary analyses was evaluated by forward stepwise linear regression. The potential variables were: gender, age, IQ, employment status, marital status, weight, income, education, ADHD subtype, days with IR-MPH, IR-MPH final dose, lifetime (or current) comorbidities, baseline ADHD scores and concomitant use of other psychiatric medication.

All tests were two-tailed and the significance level was set at 0.05.

Results

Two hundred and fifty patients with ADHD completed the IR-MPH treatment protocol (Figure 1). The detailed description of socio-demographic characteristics and current and lifetime comorbidities of patients is presented in Table 1. As expected, patients exhibited a significant reduction of SNAP-IV ADHD (inattentive/hyperactive plus impulsive) scores with IR-MPH treatment, from 1.70 ± 0.51 at baseline (or post-stabilization, when necessary) to 0.77 ± 0.42 at endpoint ($t = 26.20$; $P < 0.001$). Similar reductions were observed for inattention and hyperactivity/impulsivity measures. The Δ ADHD, Δ inattention and Δ hyperactivity/impulsivity were only influenced by their respective baseline ADHD severity scores (all P values < 0.001 ; Table 2).

The secondary analysis excluding any patient that had already used MPH ($n = 200$) kept the same result with only ADHD severity being associated to Δ ADHD ($R^2 = 0.487$; $b = 0.766$; $P < 0.001$), Δ inattention ($R^2 = 0.478$; $b = 0.804$; $P < 0.001$) and Δ hyperactivity/impulsivity ($R^2 = 0.490$; $b = 0.614$; $p = < 0.001$). The analysis including as potential covariates current instead of lifetime comorbidities status also revealed that only higher ADHD severity scores were associated to Δ ADHD ($R^2 = 0.472$; $R^2 = b = 0.770$; $P < 0.001$), Δ inattention ($R^2 = 0.444$; $b = 0.781$; $P < 0.001$) and Δ hyperactivity/impulsivity ($R^2 = 0.527$; $b = 0.646$; $P < 0.001$).

Treatment for comorbid psychiatric disorders with other medication revealed a modest attenuation in SNAP-IV ADHD scale scores after comorbidity stabilization, from 1.95 ± 0.52 to 1.77 ± 0.49 ($t = 3.57$; $P = 0.001$). However, ADHD symptoms in these patients remained clinically significant. The analysis considering the post-stabilization measurement as baseline ($n = 62$) also confirmed that only higher severity predicted response to IR-MPH: Δ ADHD ($R^2 = 0.454$; $b = 0.729$; $P < 0.001$), Δ inattention ($R^2 = 0.449$; $b = 0.848$; $P < 0.001$) and Δ hyperactivity/impulsivity ($R^2 =$

0.530; $b = 0.607$; $P < 0.001$) when scores at endpoint were compared with scores after stabilization. It is important to note that this subgroup was included in the main sample.

The results were quite similar across all used models showing severity as the only factor associated to better response to IR-MPH in adults with ADHD whereas comorbid disorders failed to show influence in treatment response in any model.

Discussion

The present study investigates if clinical and socio-demographic characteristics in adults with ADHD could influence the response to a short IR-MPH treatment. The results suggest that comorbidity does not have a significant influence in the response pattern, and only higher ADHD severity is associated with response to IR-MPH treatment. This association was maintained even in a subgroup of patients submitted to a prior treatment for comorbidities. Our study is consistent with findings from other ADHD studies in which severity was associated to better response to MPH treatment in adults⁶ and children³³.

At least four possible explanations could be raised for the positive association between higher ADHD severity and response to IR-MPH. First, Buitelaar et al. (2011) proposed that this effect could reflect a greater potential for improvement in patients with higher ADHD scores⁶. Second, Buitelaar et al. (2011) also suggested that greater severity might reflect a more homogeneous and biologically based group of patients that could have a better response to treatment. A possible interpretation for these findings is that severe ADHD has a hypodopaminergic pathophysiological core that is responsive to IR-MPH independently of comorbidity disorders that could have different neurobiological mechanisms^{34,35}. A third possibility might be a positive expectancy bias towards a treatment effect (i.e., MPH use) intrinsic to ADHD^{36,37} and more clear in more severe cases. This hypothesis could possibly explain the otherwise unexpected higher response to placebo in patients with more severe ADHD³⁸. Conversely, positive expectancy bias in other disorders as anxiety is more relevant in less severe cases³⁹. The fourth possibility is a regression to the mean bias, especially considering the lack of repeated measures. A secondary analysis suggests that the regression to the mean bias is unlikely as an explanation to our findings. In a subgroup of patients with three available measures (baseline ADHD scores – T_0 , ADHD scores after stabilization – T_1 , and ADHD scores at the endpoint

– T_2), again only higher severity was associated to better response to IR-MPH. Even discarding the decrease of ADHD symptoms from T_0 to T_1 that might have a greater chance of an effect of regression to the mean, the only predictor of response from T_1 to T_2 was again severity. This result has also an important clinical implication suggesting that the good response in patients with higher severity persists throughout their treatment, even after stabilization for comorbidities.

Independently of the explanation for the greater improvement in adults with more severe ADHD, this phenomenon should be highlighted, especially because it is not ubiquitous in psychiatric disorders. There is consistent evidence that severity is associated to worse response to medication in depression⁴⁰ and anxiety disorders⁴¹. As an example, Carter et al. meta-analysis (2012) of 76 studies in depression documents that low baseline severity was particularly predictive of higher response to antidepressants.

There are some limitations in our study. This naturalistic study lacked a placebo group, which might help to both disentangle factors that are specific to IR-MPH and more adequately control for the regression to the mean bias. The restriction of treatment in our study to IR-MPH is certainly a limitation considering the promising results with other methylphenidate preparations as OROS and SODAS technologies⁴². Thus, our results could not be extrapolated to patients using other methylphenidate preparations. There is evidence that IR-MPH could have greater abuse potential in the context of comorbidity⁴³, but our sample has a relatively low rate of SUD. Since our research did not have specific grants for medication, we could not demand our patients to pay substantial amounts of money. In addition, IR-MPH is the only methylphenidate preparation available in the public health system in Brazil. Another limitation was that researchers assessing independent variables (potential predictors) were not blind to response to treatment. We also used a relatively small average IR-MPH dose that might have prevented the exploration of response in a wider range of doses. Finally, our study focused only on those that completed the study protocol, due to the fact that we only assessed patients using standardized instruments at two time points (baseline and endpoint). Thus, we cannot implement analytic strategies as last observation carried forward (LOCF) to deal with dropouts. Predictors of pretreatment attrition and dropout in this sample were reported in a previous study¹⁶

Despite these limitations, our study has its strengths. The improvement of ADHD symptoms in our sample was comparable to that previously reported in randomized clinical trials⁴⁴. To our knowledge, our study is the first one to assess clinical and socio-demographic predictors of IR-MPH treatment response in adults with ADHD from a sample collected outside USA and the Netherlands. Several previous studies have documented the relevance of assessing response to treatment for psychiatric disorders in different cultural contexts⁴⁵⁻⁴⁷. All assessments (diagnosis interviews and medication follow-up) were carried out by highly trained professionals following state-of-the-art assessment and treatment procedures. The selection criteria allowed the inclusion of a wide variety of mild comorbidities that are sometimes not reported in other studies making our sample representative of the general clinical practice.

Understanding the relationship between severity and clinical response is a valuable tool for the management of ADHD. Clinicians should be aware that, differently from other disorders, patients with severe ADHD symptomatology are candidates for a good response to IR-MPH, independently from the presence of comorbidities, even after their treatment.

References

1. Simon V, Czobor P, Bálint S, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-211.
2. Almeida Montes LG, Hernández García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. *J Atten Disord*. 2007;11(2):150-156.
3. Castells X, Ramos-Quiroga J, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. A meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;26(2):157-169.
4. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. 2008 Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>. Accessed December, 2012.
5. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult

- services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2007;21(1):10-41.
6. Buitelaar JK, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, et al. Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):554-560.
 7. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002;10(3):286-294.
 8. Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, et al. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*. 2005;100(12):1868-1874.
 9. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(2):137-148.
 10. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(1):20-29.
 11. Biederman J, Mick E, Spencer T, et al. Is response to OROS-methylphenidate treatment moderated by treatment with antidepressants or psychiatric comorbidity? A secondary analysis from a large randomized double blind study of adults with ADHD. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(2):126-132.
 12. Marchant BK, Reimherr FW, Halls C, et al. OROS methylphenidate in the treatment of adults with ADHD: a 6-month, open-label, follow-up study. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(3):196-204.
 13. Robison RJ, Reimherr FW, Gale PD, et al. Personality disorders in ADHD Part 2: The effect of symptoms of personality disorder on response to treatment with OROS methylphenidate in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(2):94-102.
 14. Marchant BK, Reimherr FW, Robison RJ, et al. Methylphenidate transdermal system in adult ADHD and impact on emotional and oppositional symptoms. *J Atten Disord*. 2011;15(4):295-304.
 15. Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with

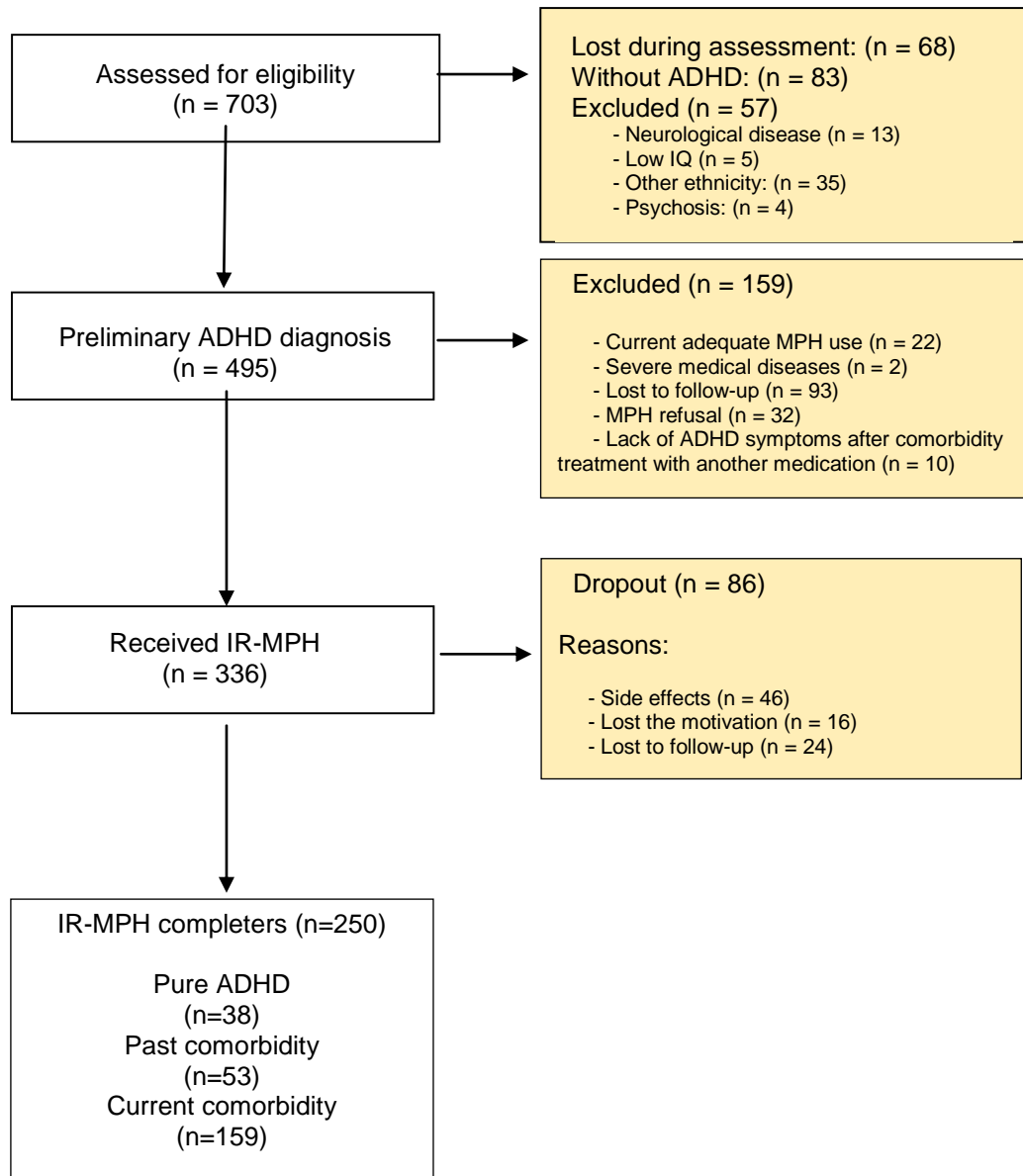
- ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(1):93-101.
16. Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, et al. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):614-616.
 17. Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, et al. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.
 18. Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(5):311-319.
 19. Grevet EH, Bau CA, Salgado CA, et al. [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):307-310.
 20. Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, et al. The Age at Onset of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(1):14-16.
 21. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1948-1956.
 22. Karam RG, Bau CH, Salgado CA, et al. Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):697-701.
 23. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1998.
 24. 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(Suppl20):22-33.
 25. Wechsler, D. WAIS-R: Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.
 26. Mattos P, Palmira A, Salgado CA, et al. Brazilian consensus of specialists on the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* [online]. 2006;28(1):50-60. Available at:

http://www.scielo.br/pdf/rprs/v28n1/en_v28n1a07.pdf. Accessed December, 2012.

27. Polanczyk G, Zeni C, P. Genro JP et al. Association of the adrenergic alfa2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:218-224.
28. Swanson J.M, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:168-179.
29. Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):420-426.
30. Newcorn JH. Managing ADHD and comorbidities in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):e40.
31. Nielsen T, Karpatschof B, Kreiner S. Regression to the mean effect: When to be concerned and how to correct for it. *Nordic Psychology*. 2007;59(3):231-250.
32. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiology*. 2005;34:215–220.
33. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(6):457-470.
34. Townsend JD, Sugar CA, Walshaw PD, et al. Frontostriatal neuroimaging findings differ in patients with bipolar disorder who have or do not have ADHD comorbidity. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):389-96.
35. Rubia K, Halari R, Cubillo A, et al. Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jul;36(8):1575-86.
36. Looby A, Earleywine M. Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19(6):433-444.

37. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, et al. Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *Neuroimage*. 2006;32(4):1782-1792.
38. Buitelaar JK, Sobanski E, Stieglitz RD, et al. Predictors of placebo response in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: data from 2 randomized trials of osmotic-release oral system methylphenidate. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(8):1097-1102.
39. Steinman SA, Smyth FL, Bucks RS, et al. Anxiety-linked expectancy bias across the adult lifespan. *Cogn Emot*. 2013;27(2):345-355.
40. Carter GC, Cantrell RA, Zarotsky V, et al. Comprehensive review of factors implicated in the heterogeneity of response in depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(4):340-354.
41. Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *J Anxiety Disord*. 2012;26(5):583-589.
42. Patrick KS, González MA, Straughn AB, et al. New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005 Jan;2(1):121-43.
43. Kemner JE, Lage MJ. Impact of methylphenidate formulation on treatment patterns and hospitalizations: a retrospective analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2006. Apr 10;5:5.
44. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):456-463.
45. Fukui S, Shimizu Y, Rapp CA. A Cross-cultural study of recovery for people with psychiatric disabilities between U.S. and Japan. *Community Ment Health J*. 2012;48(6):804-812.
46. Drago A, Serretti A. Sociodemographic features predict antidepressant trajectories of response in diverse antidepressant pharmacotreatment environments: a comparison between the STAR*D study and an independent trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):345-348.
47. Wade AG, Johnson PC, McConnachie A. Antidepressant treatment and cultural differences - a survey of the attitudes of physicians and patients in Sweden and Turkey. *BMC Fam Pract*. 2010;26;(11):93.

Figure 1. Study flowchart.



ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; IQ: intelligence quotient; IR-MPH: immediate-release methylphenidate.

Table 1 - Socio-demographic and Clinical Characteristics of the Sample (n = 250)

Male sex, n (%)	130 (52)	
Married, n (%)	100 (40)	
Unemployed. n (%)	17 (6.8)	
Income*, median (interquartile range)	13.6 (10)	
Age, mean (SD), y	34.04 (10.6)	
Education, (SD), y	13.9 (3.67)	
IQ, ** mean (SD)	101.90 (9.41)	
Subtype inattentive, n (%)	101 (40.4)	
Other medication, n (%)	71 (28.4)	
Benzodiazepines	2 (0.8)	
Antidepressants	46 (18.4)	
Mood stabilizers	16 (6.4)	
Antipsychotics	1 (0.4)	
Non-psychiatric drugs	7 (2.8)	
Previous MPH use, n (%)	50 (20.0)	
Final MPH dose mean*** (SD)	0.52 (0.21)	
Days with MPH, median (interquartile range)	53.8 (30)	
Weight (Kg), mean (SD)	71.38 (14.55)	
Basal ADHD score, mean(SD)	1.75 (0.52)	
Comorbidities, n (%)	Lifetime	Current
Smoking	88 (35.2)	43 (17.2)
SUD	43 (17.2)	18 (7.2)
Depression	91 (36.4)	26 (10.4)
Bipolar	39 (15.6)	19 (7.6)
Anxiety	98 (39.2)	65 (26.0)
Disruptive	146 (58.4)	96 (38.4)
Pure ADHD	38 (15.2)	38 (14.2)

*Number of monthly minimum wages (multiples of the equivalent to ~310 US dollars);

**Total number of cases evaluated was less than 250. (IQ n=211)

***mg/kg per day

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

Disruptive: any conduct, antisocial or oppositional defiant disorder

IQ: Intelligence quotient

MPH: Methylphenidate

SD: Standard deviation

SUD: Substance Use Disorder

Table 2 - Forward regression analysis predicting response to methylphenidate in 250 adults with ADHD

	R^2	b	t	P
a) Δ ADHD scores				
	0.472			<0.001
Constant		-0.362		
ADHD score before MPH		0.770	14.298	<0.001
b) Δ Inattention scores				
	0.444			<0.001
Constant		-0.401		
Inattention score before MPH		0.781	13.983	<0.001
c) Δ Hyperactivity/impulsivity scores				
	0.726			<0.001
Constant		-0.189		
Hyperactivity/impulsivity score before MPH		0.646	16.472	<0.001

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
 MPH: methylphenidate

6 ARTIGO 2

BEYOND RESPONSE: FACTORS ASSOCIATED TO REMISSION AFTER IR-MPH TREATMENT IN ADULTS WITH ADHD - A NATURALISTIC STUDY

Marcelo M. Victor¹, Diego L. Rovaris^{1,2}, Carlos A. I. Salgado¹, Katiane L. Silva¹, Rafael G. Karam¹, Eduardo S. Vitola¹, Felipe A. Picon¹, Paula O. Guimarães-da-Silva¹, Paula Blaya-Rocha¹, Verônica Contini³, Paulo S. Belmonte-de-Abreu⁴, Luis A. Rohde^{4,5}, Eugenio H. Grevet^{1,4} and Claiton H. D. Bau^{1,2}

Author affiliations:

1. ADHD Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil;
2. Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Brazil;
3. Postgraduate Program in Biotechnology, Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, Brazil.
4. Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, UFRGS, Brazil;
5. National Institute of Development Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil.

Corresponding Author: Claiton H. D. Bau, Departamento de Genética, UFRGS, Campus do Vale, Av. Bento Gonçalves, 9500. 91501-970. Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: (5551) 3308-6718; Fax: (5551) 3308-7311; E-mail: claiton.bau@ufrgs.br

Sources of support: This work was supported by the following funding sources: CNPq, CAPES and FAPERGS-DECIT-PPSUS.

Conflict of interest: LAR was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years. He receives authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part of two child psychiatric meetings from Novartis and Janssen-Cilag in 2010. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Abbott, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire.

Running title: Remission with methylphenidate in adults with ADHD

Word count: Text, 2101; Abstract, 231; Figures, 1; Tables, 2; References: 31.

Abstract

ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) is a treatable, but not curable, disorder with a high response rate to stimulants as methylphenidate. Response, defined as an improvement in symptoms is usual in ADHD treatment. Remission, defined as absence or minimal presence of symptoms is the ultimate goal of treatment in disorders without cure. Knowledge of predictors of remission after methylphenidate use may be beneficial in improving treatment outcomes. We evaluated socio-demographic and clinical variables as predictors of remission after immediate-release methylphenidate (IR-MPH) use in a naturalistic setting.

Patients with ADHD (n = 250) were evaluated and completed a short-term treatment with IR-MPH. Psychiatric diagnoses were based on DSM-IV criteria through the use of standard structured interviews. The operational criterion to remission was a mean per-item score ≤ 1 in SNAP-IV scale adapted for adults. Remission occurred in 78% (n = 195) of patients according to this definition. Higher remission rates of ADHD symptoms were associated to being married (OR = 2.255; P = 0.0195). On the other hand, lower remission rates were associated to concomitant use of other psychiatric medications (OR = 0.440; P = 0.0146) and baseline ADHD severity scores [intermediate severity (OR = 0.211; P = 0.0101); high severity (OR = 0.140; P = 0.0010); and very high severity (OR = 0.173; P = 0.0035)].

Remission is a common result when ADHD in adults is treated with IR-MPH. Awareness of patients' characteristics as severity of the disorder, marital status or use of other psychiatric medications may help to evaluate the overall prognosis.

Keywords: ADHD, adult, treatment, methylphenidate, remission.

Introduction

ADHD is one of the most treatable disorders of psychiatry (Leucht et al., 2012) affecting approximately 2.5% of adults around the world (Simon et al., 2009). Nevertheless, the majority of patients with ADHD is not recognized or treated (Kessler et al., 2006). ADHD is a chronic disorder without a definitive pharmacological cure. Stimulants are a first line pharmacological treatment and not only reduce the symptoms, but also treat related problems such as low self-esteem and mood dysregulation (Kooij et al., 2010). Therefore, the best possible goal is *remission*, defined as a temporary end to signs and symptoms. ADHD remission was described through many operational definitions based on a substantial decrease of symptoms below specific thresholds (McIntyre et al., 2006). Remission after treatment is usually assessed in ADHD research by symptom scales (Steele et al., 2006). Methylphenidate (MPH) is the best-studied pharmacological treatment to ADHD in adults with a dose-dependent effect size (standardized mean difference) ranging from 0.6 to 0.8 in higher doses (Castells et al. 2011). Although there is usually a substantial improvement in ADHD with MPH treatment, residual symptomatic persistence is the rule (Ramos-Quiroga & Casas 2011).

There are some studies evaluating remission with the use of stimulants in children and adolescents (Swanson et al., 2001; Stein et al, 2003; Weiss et al., 2004; Steele et al., 2006; Greenhill et al., 2006; Hong et al., 2008; Atzori et al., 2009; Chou et al., 2012). Most used immediate or controlled release (OROS®) methylphenidate formulations. Remission rates ranged between 16 and 72% of individuals and the most used scale for ADHD symptoms evaluation was the SNAP-IV. Predictors of remission in these studies were combination with psychotherapy (Swanson et al., 2001), the use of OROS® (Steele et al., 2006; Stein et al., 2003; Chou et al., 2012) or dexamethylphenidate (Weiss et al., 2004) formulations instead of IR-MPH, the use of higher doses of the drugs (Stein et al., 2003; Chou et al., 2012), the combined subtype (Stein et al., 2003), lower initial symptom severity scores (Hong et al., 2008; Chou et al., 2012), absence of comorbidities (Atzori et al., 2009) and absence of family history of ADHD (Chou et al., 2012).

A small number of studies described the frequency of remission with the use of stimulants in adults with ADHD, none of them with immediate-release methylphenidate (Jain et al., 2007; Adler et al., 2009; Mattingly et al., 2013). In these

studies, remission rates ranged from 45.5% (Mattingly et al., 2013) to 92.7% (Adler et al., 2009). The substantial variation in remission rates may be related to several differences in these studies, including drugs used and study designs (short term RCT vs. open continuation phase). Only a few studies examined predictors of ADHD remission in adults, with discrepant findings. While Buitelaar et al. (2011) reported lower baseline severity as associated with remission to OROS® methylphenidate, Ginsberg et al. (2011) verified a trend in which patients with higher baseline severity presented higher remission rates after lisdexamfetamine (Ginsberg et al., 2011).

Surprisingly, we are not aware of previous studies on remission rates after IR-MPH in adults with ADHD. The aim of the present study is to examine in a secondary analysis of a previous study (Victor et al., 2014) rate and possible predictors of ADHD remission considering a wide range of demographic and clinical variables that might be relevant in clinical practice. Patients were evaluated and treated in a naturalistic setting. We do not have specific hypothesis because remission was, to our knowledge, never studied with IR-MPH in adults with ADHD and findings are controversial.

Methods

Subjects

Patients included in this study are the individuals ($n = 250$) that completed a treatment protocol of IR-MPH in the Adult ADHD Outpatient Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. From 703 patients consecutively evaluated in the clinic from 2003 to 2012, 495 received a diagnosis of ADHD and 323 received IR-MPH. A more extensive description of the protocol may be found in two previous studies related to this. The first (Victor et al., 2009) examined predictors of pretreatment attrition and dropout, while the second (Victor et al., 2014) studied predictors of response evaluated as dimensional scores of ADHD symptom scales.

The inclusion criteria were (1) Native-Brazilian of European descent, (2) age 18 years or older, (3) fulfillment of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) diagnostic criteria for ADHD, both currently and during childhood, and (4) eligibility to IR-MPH. Exclusion criteria were the presence of (1) refusal or contraindication for IR-MPH use, (2) evidence of clinically significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, AIDS, epilepsy, head trauma), (3) current or past history of psychosis, (4) intelligence quotient (IQ) ≤ 70 . All patients

signed an informed consent. The Institutional Review Board of the hospital approved the project.

Diagnostic Procedures

The diagnostic procedures followed DSM-IV criteria for ADHD and oppositional defiant disorder and used a 3-step procedure: a) clinical interview; b) the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante et al., 1995); c) review of each diagnosis derived through K-SADS-E in a clinical committee, as previously described (Grevet et al., 2006). Questions were adapted for adults (Grevet et al., 2005). Comorbid psychiatric disorders were evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First et al., 1998). The diagnoses of conduct and anti-social personality disorders were evaluated by using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998). The estimated IQ was evaluated by trained psychologists with the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R - Wechsler, 1981). The clinical evaluation process included at least 4 weekly sessions. A comprehensive protocol for the investigation of socio-demographic profile and medical history was applied for all subjects enrolled in this study (Grevet et al., 2006).

Pharmacological Intervention

The IR-MPH treatment protocol followed Brazilian guidelines (Mattos et al., 2006) for ADHD treatment that are very similar to the worldwide practice (Nutt et al., 2007). All patients with unstable comorbidities were initially treated for these disorders and reevaluated after stabilization for the persistence or remission of ADHD diagnosis. If ADHD persisted, patients were included in IR-MPH treatment protocol. We decided to use immediate-release preparation because this is the only methylphenidate without costs available in the public health system in Brazil. Patients were treated with weekly increases in IR-MPH dose until symptom control or occurrence of limiting adverse effects. The endpoint was defined as a broad and satisfactory improvement in patients' symptoms, based on clinical judgment and patient's self-perception. This procedure was very similar to previous naturalistic studies (Polanczyk et al., 2007).

IR-MPH was administered twice or three times daily according to the patient's activities. Patients were typically reassessed two times in a period of at least 30 days

after initiation and titration of IR-MPH, until they achieved the best possible response. The final average IR-MPH dose was 0.52 mg/kg/day (SD = 0.21 mg/kg/day), ranging from 0.13 to 1.23 mg/kg/day.

The severity of ADHD symptoms was assessed by the Portuguese version of the Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-version IV (SNAP-IV) (Swanson et al., 2001) adapted for adults. This Likert-type scale includes items from DSM-IV criteria for inattention, hyperactivity/impulsivity (ADHD items) and oppositional defiant disorder.

Remission was defined according to the presence or not of mean score ≤ 1 in SNAP-IV total scale. Concomitant use of other psychiatric medications was allowed, as suggested by ADHD guidelines (Gibbins et al., 2007; Newcorn et al., 2009) in situations that did not fulfill exclusion criteria.

Statistical Analysis

The effect of potential predictors on remission after IR-MPH in both primary and secondary analyses was evaluated by logistic regression. Patients with ADHD were separated into two groups coded as 1 (*Remitter group*) or 0 (*Persistent group*). The potential predictors of remission in this exploratory study were: age, gender, IQ, income, education, employment status, previous psychotherapy, marital status, weight, ADHD subtype, days in use of IR-MPH, initial and final dose per day of IR-MPH, lifetime comorbidities, baseline ADHD scores and concomitant use of other psychiatric medication.

Current comorbidities were evaluated in secondary analyses since their effects might differ from lifetime diagnoses modifying the association between response and predictors. Additional analyses excluding any patient that had already used MPH were also carried out. Because there are many potential predictors, the initial model included only the ones that were individually associated with the outcome using a flexible statistical definition (P-value lower than 0.2). After that, a backward stepwise elimination procedure was used and the linear relationship among continuous variables and the outcome was tested. The significance level was set at 0.05.

Results

Two hundred and fifty patients with ADHD completed the IR-MPH treatment protocol. The detailed description of socio-demographic, clinical and treatment characteristics, as well as the study flowchart were presented elsewhere (Victor et

al., 2014). Remission rate in this study was 78% (n = 195).

Variables associated with ADHD remission or persistence are presented in Table 1. Higher remission rates of ADHD symptoms were associated to being married (OR = 2.255; P = 0.0195). On the other hand, lower remission rates were associated to concomitant use of other psychiatric medications (OR = 0.440; P = 0.0146) and baseline severity scores [intermediate severity (OR = 0.211; P = 0.0101); high severity (OR = 0.140; P = 0.0010); very high severity (OR = 0.173; P = 0.0035)]. The baseline severity scores were categorized into four groups according to quartiles since there was not a linear relationship between this variable and the outcome (Figure 1).

The results were quite similar across secondary models. The analysis excluding any patient that had previously used MPH (n = 200) kept the same results with remission of ADHD symptoms after IR-MPH being associated to being married (OR = 2.556; P = 0.0138; Table 2), concomitant additional psychiatric medication (OR = 0.433; P = 0.0304; Table 2) and baseline ADHD severity scores [intermediate severity (OR = 0.195; P = 0.0087); high severity (OR = 0.155; P = 0.0028); very high severity (OR = 0.200; P = 0.0109); Table 2]. The analysis including current instead of lifetime comorbidities status as potential covariates maintained the model described in Table 1 and 2.

Discussion

The results of the present study suggest that lower baseline severity; to be married, and the absence of concomitant use of other psychiatric medications are associated with higher remission rates after IR-MPH use in adults with ADHD. This study points to a high remission rate in adults with ADHD that complete a short-term use of IR-MPH. Our remission rate (78%) is similar to previous findings around 80% in open-label continuation phase of other stimulant treatment trials in adults with ADHD (Jain et al., 2007; Adler et al., 2009; Mattingly et al., 2013).

The fact that patients with lower baseline severity achieve remission more frequently is understandable based on their proximity to the diagnostic threshold. This is in agreement with findings from previous studies both in childhood (Chou et al., 2012) and adult samples (Buitelaar et al., 2011). On the other hand, the non-linear association between baseline severity and remission could be related to the relatively higher response rates that patients with high ADHD severity present when

this variable is a continuous outcome (Buitelaar et al., 2011, Victor et al., 2013). In other words, patients within the higher severity quartile present relatively higher remission rates than expected, probably due to their better response rates as evaluated by a continuous measure (Victor et al., 2013).

Being married has already been reported as a good prognostic factor in other clinical and psychiatric disorders (Wu et al., Heart Lung, 2012; Joutsenniemi et al., 2012, Shang et al., 2012), probably due to improved adherence. The lower remission rates among patients reporting the use of additional psychiatric medication might be attributable to residual psychiatric symptoms or disorders. Psychiatric medications could in this sense be a proxy of the influence of comorbidities in remission rates. The fact that inattention and hyperactivity are common side effects of psychiatric medication can also be taken into account in explaining these results.

The interpretation of the present findings should consider some limitations. First, the high remission rate (and therefore only 22% of non-remitters) in this study may have precluded finding other influencing characteristics if remission rates were lower. It should be pointed out that our patients were probably highly motivated as a result from involvement in a research program of a University hospital. Also, comorbid psychiatric conditions were systematically treated, possibly increasing the likelihood of patients achieving remission. Another limitation is the absence of a placebo group. It is possible that some of characteristics associated with remission after IR-MPH could be related to ADHD remission after placebo as well.

In conclusion, our findings indicate that patients with higher ADHD severity, unmarried, or patients already receiving psychiatric medications, may have more difficulties in achieving remission. Also, the high remission rate achieved in this study suggests that a treatment program with high motivation and awareness of patients' characteristics as comorbidities may allow a good overall prognosis.

References

Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):239-47.

Atzori P, Usala T, Carucci S, Danjou F, Zuddas A. Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):673-81.

Buitelaar JK, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, et al. Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):554-60.

Chou WJ, Chen SJ, Chen YS, et al. Remission in children and adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder via an effective and tolerable titration scheme for osmotic release oral system methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012 Jun;22(3):215-25.

Epstein JN, Weiss MD. Assessing treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6).

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New York: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1998.

Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 ;48:851-855.

Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):420-426.

Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1097-107.

Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, McGough J, Wigal S, Wigal T, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Ghuman J, Cunningham C, Davies M, Chuang S, Cooper T. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov;45(11):1284-93. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Jan;46(1):141.

Grevet EH, Bau CA, Salgado CA, et al. [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):307-310.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(5):311-319.

Guy W. CGI clinical global impressions. In W. Guy (Ed.), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*, (páginas: 217-222). Washington, DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute Mental Health; 1976.

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

Joutsenniemi K, Laaksonen MA, Knekt P, Haaramo P, Lindfors O. Prediction of the outcome of short- and long-term psychotherapy based on socio-demographic factors. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):331-42.

Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010 Sep 3;10:67.

Leucht S, Hierl S, Kissling W, et al. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012 Feb;200(2):97-106.

Mattingly GW, Weisler RH, Young J, et al. Clinical response and symptomatic remission in short-and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*. 2013 Jan;(29);13:39.

Mattos P, Palmini A, Salgado CA, et al. Brazilian consensus of specialists on the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* [online]. 2006;28(1):50-60. Available at: http://www.scielo.br/pdf/rprs/v28n1/en_v28n1a07.pdf. Accessed December, 2013.

McIntyre RS, Fallu A, Konarski JZ. Measurable outcomes in psychiatric disorders: remission as a marker of wellness. *Clin Ther*. 2006 Nov;28(11):1882-91.

Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, et al. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo: PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.

Newcorn JH. Managing ADHD and comorbidities in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):e40.

Nutt DJ, Fone K, Asherson P, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2007;21(1):10-41.

Polanczyk G, Zeni C, P. Genro JP et al. Association of the adrenergic alfa2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:218-224.

Ramos-Quiroga JA, Casas M. Achieving remission as a routine goal of pharmacotherapy in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2011 Jan;25(1):17-36.

Shang J, Wenzel J, Krumm S, Griffith K, Stewart K. Who will drop out and who will drop in: exercise adherence in a randomized clinical trial among patients receiving active cancer treatment. *Cancer Nurs.* 2012 Jul-Aug;35(4):312-22.

Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* 2012 Sep 4;10:99.

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(Suppl20):22-33.

Simon V, Czobor P, Balint S, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psyc* (2009)194, 204–211.

Steele M, Jensen PS, Quinn DMP. Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: a new standard for the field? *Clin Ther* 2006;28:1892-908.

Steele M, Weiss M, Swanson J. et al. A randomized controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Gin Pharmacol* 2006 Winter; 13(1); e50-62.

Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):e404.

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

Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, et al. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):614-616.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CAI, Silva KS, Karam RG, Vitola ES, et al. Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with ADHD: results from a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2014;34(2):1-9.

Wechsler, D. WAIS-R: Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.

Weiss M, Wasdell M, Patin J. A post hoc analysis of d-threo-methylphenidate hydrochloride (focalin) versus d,l-threo-methylphenidate hydrochloride (ritalin). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Nov;43(11):1415-21.

Wu JR, Lennie TA, Chung ML, Frazier SK, Dekker RL, Biddle MJ, Moser DK. Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2012 Mar-Apr;41(2):107-14.

Table 1 - Backward stepwise logistic regression analysis predicting remission to IR-MPH in 250 adults with ADHD

	B	SE	Wald	df	OR_{CI 95 %}	P-value
Final model 1*						
Marital status						
Not married (reference)	0	-			1	-
Married	0.813	0.348	5.455	1	2.255 (1.140-4.462)	0.0195
Another medication						
No (reference)	0	-			1	-
Yes	-0.821	0.336	5.955	1	0.440 (0.227-0.851)	0.0146
ADHD basal SNAP scores						
Lower [0.6100,1.3174] (reference)	0	-			1	-
Intermediate [1.3175,1.6666]	-1.554	0.605	6.609	1	0.211 (0.065-0.691)	0.0101
High [1.6667,2.0555]	-1.964	0.597	10.808	1	0.140 (0.043-0.452)	0.0010
Very high [2.0556,3.0000]	-1.756	0.602	8.516	1	0.173 (0.053-0.562)	0.0035

Initial model 1 (lifetime comorbidities): Tobacco, substance use disorders, anxieties, disruptive disorders (ODD, CD and ASPD), depression, bipolar, pure ADHD.

Initial model 2 (current comorbidities): Tobacco, substance use disorders, anxieties, disruptive disorders (ODD, CD and ASPD), depression, bipolar, pure ADHD.

*The same variables remained significant in the final model 2. ODD = oppositional defiant disorder, CD = conduct disorder, ASPD = antisocial personality disorder.

Table 2 - Backward stepwise logistic regression analysis predicting remission to IR-MPH in 200 adults with ADHD (excluding any patient that had already used MPH)

	B	SE	Wald	df	OR_{CI 95 %}	P-value
Final model 1*						
Marital status						
Not married (reference)	0	-			1	-
Married	0.939	0.381	6.054	1	2.556 (1.210-5.400)	0.0138
Another medication						
No (reference)	0	-			1	-
Yes	-0.837	0.387	4.685	1	0.433 (0.203-0.924)	0.0304
ADHD basal SNAP scores						
Lower [0.6100,1.3174] (reference)	0	-			1	-
Intermediate [1.3175,1.6666]	-1.635	0.624	6.868	1	0.195 (0.057-0.662)	0.0087
High [1.6667,2.0555]	-1.863	0.625	8.876	1	0.155 (0.046-0.529)	0.0028
Very high [2.0556,3.0000]	-1.610	0.632	6.479	1	0.200 (0.058-0.691)	0.0109

Initial model 1 (lifetime comorbidities): Tobacco, substance use disorders, anxieties, disruptive disorders (ODD, CD and ASPD), depression, bipolar, pure ADHD.

Initial model 2 (current comorbidities): Tobacco, substance use disorders, anxieties, disruptive disorders (ODD, CD and ASPD), depression, bipolar, pure ADHD.

*The same variables remained significant in the final model 2. ODD = oppositional defiant disorder, CD = conduct disorder, ASPD = antisocial personality disorder.

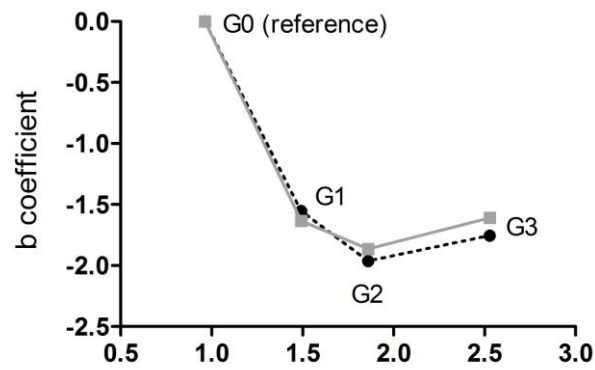


Figure 1 - Non-linear relationship between basal SNAP ADHD scores and outcome (remission). The SNAP scores were categorized into four groups (G0, G1, G2 and G3) according to quartiles. The x axis represents the mean between the minimum and maximum values in each group. The black line represents b-values described in Table 1 while the gray line represents b-values described in Table 2. Note that in G3 patients have lower remission rates than expected.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do TDAH em adultos envolve intervenções que utilizam psicoeducação, psicoterapias e, frequentemente, psicofármacos. Os estimulantes são a alternativa mais eficaz, sendo o metilfenidato o mais utilizado e estudado nesta faixa etária. Décadas de uso permitiram um acúmulo de conhecimentos sobre sua eficácia e toxicidade. Apesar disto, permanecem lacunas, especialmente sobre os fatores capazes de facilitar ou dificultar a melhora terapêutica com o uso do metilfenidato. Com o presente conjunto de estudos pretendemos, sob condições naturalísticas, compreender melhor os desfechos e os preditores de resposta e remissão em pacientes que completam um ensaio de curta duração de metilfenidato de liberação imediata. A Tese tinha quatro objetivos principais: 1) avaliar os efeitos de variáveis psicossociais e clínicas na resposta ao metilfenidato de liberação rápida em adultos com TDAH; 2) avaliar a influência do tratamento prévio das comorbidades antes do uso de metilfenidato; 3) avaliar a importância do fenômeno da regressão à média (estes dois itens em uma sub-amostra); e 4) avaliar os efeitos de variáveis psicossociais e clínicas na remissão com o uso do metilfenidato. Os primeiros três objetivos da Tese foram abordados no primeiro artigo (Capítulo 5) e o quarto objetivo no segundo artigo (Capítulo 6).

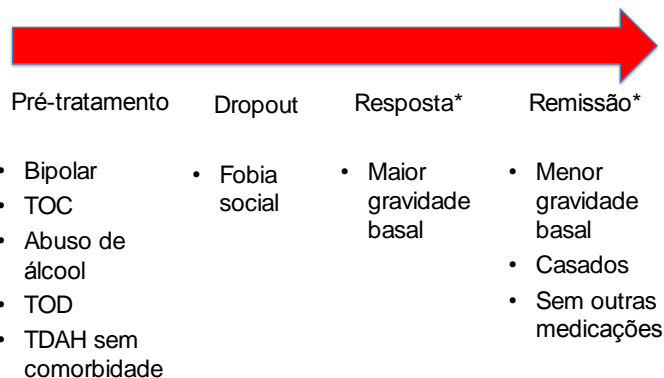
Os ensaios clínicos randomizados (ECR) são o padrão-ouro para a confirmação da eficácia dos medicamentos. Usualmente têm critérios rígidos de inclusão/exclusão. As necessidades do método científico impõem uma seleção prévia de pacientes visando controlar ao máximo os grupos em estudo para que a única diferença entre eles seja o medicamento em teste. O delineamento dos ECR com o metilfenidato segue este mesmo procedimento e o conjunto da literatura na área demonstrou uma eficácia robusta desta droga em adultos com TDAH (CASTELLS et al., 2011). No entanto, os ECR apresentam limitações, principalmente em sua validade externa. A rigidez dos critérios exclui muitos pacientes que são comumente vistos na clínica psiquiátrica, mormente aqueles que apresentam comorbidades ativas no momento de sua avaliação inicial e que são a maioria nos ambulatórios gerais de psiquiatria (ALMEIDA MONTES et al., 2007). De fato, cerca de 40-70% dos pacientes habitualmente vistos em ambulatórios psiquiátricos são

excluídos nos processos seletivos dos ECR em adultos com TDAH e 30-50% não respondem ou não toleram o metilfenidato. Comorbidades ativas são causa comum de exclusão (SPENCER et al., 2005; BIEDERMAN et al., 2006; JAIN et al., 2007; ADLER et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2014). Desta forma, os pacientes nos quais o metilfenidato teve sua eficácia estabelecida não compõem necessariamente uma amostra representativa da totalidade dos adultos com TDAH. Os clínicos são confrontados com realidades menos favoráveis. A presença de comorbidades e de outras variáveis sócio-demográficas e clínicas podem levar à interrupção precoce, pior resposta ou menor remissão com o tratamento. Dados de estudos naturalísticos complementarizam o conhecimento provindo dos ECR a respeito dos fatores capazes de influenciar estes desfechos (WEISS et al., 2006). Cabe destacar que também parece estar ocorrendo uma evolução no conceito de melhora. Os clínicos e os pacientes estão mais exigentes, interessados em efetividade além de eficácia e em remissão além de resposta no tratamento dos transtornos mentais (STEELE et al., 2006; MAHER et al., 2012; HODGKINS et al., 2012; LINTON et al., 2013).

A presente Tese dá continuidade a uma investigação anterior que avaliou os fatores preditivos para o abandono pré-tratamento e o dropout com metilfenidato nesta mesma amostra (VICTOR et al., 2009). Com isto concluímos o seguimento de uma amostra de adultos com TDAH desde o seu acolhimento inicial à pesquisa, passando por sua estabilização, quando necessário, e tratamento farmacológico como um todo, incluindo assim casos com comorbidades. Com este protocolo foi possível ter um panorama geral dos fatores que influenciam o tratamento com metilfenidato em suas diversas fases: pré-tratamento, dropout, resposta e remissão (figura 1).

Figura 1

Fatores Associados aos Desfechos com o Tratamento do TDAH em Adultos com IR-MPH



*Entre os que completaram o protocolo; TDAH = transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo; TOD = transtorno opositor desafiante; IR-MPH = metilfenidato de liberação imediata. Victor et al., *J Clin Psychopharmacol.* 2009, 2014a, 2014b (submetido).

Um dos achados interessantes do conjunto dos estudos foi a observação de que as comorbidades influenciaram os desfechos negativos nas primeiras fases do tratamento com metilfenidato (VICTOR et al., 2009). As comorbidades estão negativamente associadas à adesão e continuidade do tratamento. Com o abandono precoce de pacientes com comorbidades nas primeiras fases, a amostra restante que efetivamente completou o ensaio com a droga possivelmente incluiu pacientes com quadros comparativamente menos graves ou que foram efetivamente estabilizados, minimizando a possibilidade de que as comorbidades pudessem influenciar significativamente a resposta e a remissão no presente estudo.

A gravidade basal do transtorno influenciou os achados na resposta e na remissão. Este achado pode se dever a fenômenos puramente estatísticos, como o “*room for improvement*” (maior amplitude de resposta nos casos mais graves) ou a variações biológicas entre os indivíduos. É interessante, do ponto de vista clínico, saber que pacientes com quadros mais graves respondem intensamente ao tratamento. Tal fato permite encorajar e tranquilizar estes indivíduos, já que o esperado é uma melhora substancial dos sintomas. Por outro lado, pacientes com gravidade menor estão mais próximos do ponto de corte de remissão do transtorno e atingem aquele limiar mais facilmente. Desta forma, adultos com TDAH podem

esperar melhora tendo maior (resposta) ou menor (remissão) gravidade dos seus sintomas, corroborando o benefício geral do metilfenidato neste transtorno.

Dois achados, a princípio inéditos, foram obtidos devido ao delineamento geral deste estudo incluindo pacientes após a estabilização de suas comorbidades. Esse procedimento sequencial na aplicação do tratamento em casos com comorbidades é usualmente recomendado no tratamento do TDAH (NUTT et al., 2007; BARKLEY & BROWN, 2008; BOND et al., 2012). Em primeiro lugar foi possível avaliar que houve uma pequena melhora nos sintomas específicos de TDAH nos indivíduos ($n = 62$) que precisaram de estabilização prévia ao uso de metilfenidato, de 1,95 (DP = 0,52) para 1,77 (DP = 0,49) ($t = 3,57$; $P = 0,001$) na média da escala SNAP-IV. Esta variação, embora estatisticamente significativa, não foi clinicamente relevante, demonstrando que os sintomas de TDAH podem ser relativamente estáveis ao longo do tempo em pacientes adequadamente avaliados e tratados para comorbidades ativas. De acordo com os resultados do presente estudo, o sequenciamento usualmente proposto na literatura para os casos com comorbidade parece ser um procedimento adequado. Um segundo achado a ser destacado foi a estimativa, embora em uma análise secundária, do fenômeno de regressão à média (RM). A presença de três momentos de avaliação no subgrupo de pacientes que necessitou de estabilização permitiu supor que o fenômeno da RM tem uma importância relativamente pequena em adultos com TDAH. Tal achado permite supor que a conduta usualmente adotada na prática clínica de tratar as comorbidades julgadas mais prioritárias e a seguir adicionar metilfenidato parece adequada, benéfica e possível.

A remissão nos casos menos graves foi coerente com um dos dois estudos com estimulantes em TDAH de adultos (BUITELAAR et al., 2011) que apresentavam resultados díspares (GINSBERG et al., 2011). Cabe ressaltar que estes autores avaliaram respectivamente o preparado OROS® de metilfenidato e a lisdexanfetamina, sendo o presente estudo pioneiro na avaliação do metilfenidato de liberação imediata em adultos. A razão mais provável para a menor gravidade influenciar nos achados é a proximidade inicial dos casos mais leves do limiar da remissão. O casamento já foi descrito como um fator associado a melhores desfechos, provavelmente devido à melhora da adesão. O apoio do cônjuge com incentivo, aprovação e aporte emocional e financeiro contribuiriam para a

manutenção dos tratamentos (WU et al., 2012; JOUTSENNIEMI et al., 2012; SHANG et al., 2012). A presença de outras medicações psiquiátricas como preditor de menor remissão pode na verdade ainda representar, de maneira indireta, a influência do conjunto das comorbidades neste desfecho. É possível supor que a influência de comorbidades individuais não seja facilmente detectável, mas que em conjunto e representadas pelos seus tratamentos elas possam ainda aqui influenciar negativamente no desfecho do tratamento. Uma possibilidade adicional seria a de que os sintomas das comorbidades ou efeitos colaterais das medicações mimetizariam os sintomas de TDAH, dificultando a remissão.

É importante discutir aqui também algumas limitações válidas para todo o conjunto de resultados. A seleção dos pacientes deu-se através de anúncios na mídia, o que pode ter contribuído para a presença de uma amostra com escolaridade e renda acima da média da população brasileira. Também por opção inicial de estudo por um delineamento voltado para análises genéticas foram excluídos indivíduos de etnia não europeia. Essas limitações impedem a avaliação adequada do impacto, por exemplo, da baixa renda e pouca escolaridade na resposta e remissão dos sintomas de TDAH. Por outro lado, com isso os achados são mais facilmente comparáveis aos estudos já disponíveis na literatura internacional.

Outro aspecto não abordado nos artigos da Tese refere-se aos resultados da influência de fatores genéticos na resposta ao metilfenidato. Estes foram avaliados na nossa amostra em estudos de Contini et al. (2010, 2011, 2012). Vale destacar que a quase totalidade da produção em farmacogenética do TDAH em adultos – sem ainda resultados de associação significativos replicados - teve por base a amostra de Porto Alegre (CONTINI et al., 2013), complementando a caracterização clínica aqui discutida.

Embora tenham sido encontrados alguns fatores associados à resposta e à remissão com metilfenidato de liberação imediata em adultos nesta Tese, a escassez de investigações sobre estes tópicos implica que as conclusões aqui obtidas sejam vistas como não definitivas. De modo geral, são necessárias outras investigações corroborando ou não nossos achados. Questões relevantes ainda permanecem em aberto, como por exemplo, a extensão em que o tratamento com metilfenidato poderia melhorar os sintomas das comorbidades em adultos. Os transtornos por uso de substâncias (TUSP), por exemplo, são comuns em adultos e

pacientes com comorbidade com TDAH tem um pior prognóstico (MURTHY & CHAND, 2012; PÉREZ DE LO COBOS et al., 2014). Não está claro em que extensão o tratamento dos TUSP é beneficiado pelo tratamento do TDAH em adultos (ZULAUF et al., 2014). Todos esses avanços na caracterização clínica também podem ser utilizados para guiar as novas análises farmacogenéticas. Tendo em conta o pequeno tamanho de efeito esperado para os genes candidatos, é fundamental incluir os aspectos clínicos aqui apontados nas análises estatísticas.

De uma maneira geral, os resultados da presente Tese, caso confirmados, podem ser relevantes na clínica psiquiátrica, pois mostram que mesmo os casos mais graves ou com comorbidades relevantes podem se beneficiar muito com o tratamento com metilfenidato. Desta forma, o clínico pode sentir-se mais à vontade para encorajar os adultos com TDAH a permanecerem em tratamento apesar da presença de outras condições ou de uma maior gravidade dos sintomas, com isto ajudando-os a alcançar uma melhor qualidade de vida.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):239-47.

Aitchison KJ, Basu A, McGuffin P, Craig I. Psychiatry and the 'new genetics': hunting for genes for behavior and drug response. *Brit J Psychiatry*. 2005;186:91-92.

Almeida Montes LG, Hernández García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. *J Atten Disord*. 2007;11(2):150-6.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th. Washington, DC: 1994.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th. Washington, DC: 2013. Disponível em: <http://www.dsm5.org/Documents/ADHD%20Fact%20Sheet.pdf>. <Acessado em janeiro de 2014>.

Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.

Arnold LE, Strobl D, Weisenberg A. Hyperkinetic adult. Study of the "paradoxical" amphetamine response. *JAMA*. 1972;222(6):693-4.

Arnou BA, Blasey C, Manber R, Constantino MJ, Markowitz JC, Klein DN, et al. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):197-202.

Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(2):211-6.

Atzori P, Usala T, Carucci S, Danjou F, Zuddas A. Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):673-81.

Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics*. 2013;131(4):637-44.

Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(4):546-57.

Barkley RA, Fischer M, Smallish LM, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(2):195-211.

Barkley RA, Fischer M, Smallish LM, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(2):192-202.

Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2008;13(11):977-84.

Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiology*. 2005;34(1):215-20.

Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):816-8.

Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(1):77-97.

Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 3):3-7.

Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Weisler RH, Read SC, Tulloch SJ, et al. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr*. 2005;10(12 Suppl20):16-25.

Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):524-40.

Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res.* 2011;45(2):150-5.

Biederman J, Mick E, Spencer T, Surman C, Faraone SV. Is response to OROS-methylphenidate treatment moderated by treatment with antidepressants or psychiatric comorbidity? A secondary analysis from a large randomized double blind study of adults with ADHD. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(2):126-32.

Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;59(9):829-35. Erratum in: *Biol Psychiatry.* 2007;61(12):1402.

Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. *BMJ.* 1994;308(6942):1499.

Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ.* 1994;309(6957):780.

Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24(1):23-37.

Buitelaar JK, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, Dejonckheere J, Casas M, van Oene JC, et al. Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(2):554-60.

Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):1160-7.

Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition. Toronto, Ontario: CADDRA; 2011. Disponível em: http://caddra.ca/cms4/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=70&lang=en.htm <Acessado em junho de 2013>.

Cañas F, Alptekin K, Azorin JM, Dubois V, Emsley R, García AG, et al. Improving treatment adherence in your patients with schizophrenia: the STAY initiative. *Clin Drug Investig.* 2013;33(2):97-107.

Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*. 2005;100(12):1868-74.

Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):617-28.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;25(2):157-69.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011a;(6):CD007813.

Centorrino F, Hernan MA, Drago-Ferrante G, Rendall M, Apicella A, Långar G, et al. Factors associated with noncompliance with psychiatric outpatient visits. *Psychiatr Serv*. 2001;52(3):378-80.

Childress AC, Sallee FR. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Inadequate Response to Stimulants: Approaches to Management. *CNS Drugs*. 2014;28(2):121-9.

Chou WJ, Chen SJ, Chen YS, Liang HY, Lin CC, Tang CS, et al. Remission in children and adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder via an effective and tolerable titration scheme for osmotic release oral system methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(3):215-25.

Contini V, Victor MM, Marques FZ, Bertuzzi GP, Salgado CA, Silva KL, et al. Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm*. 2010;117(2):269-76.

Contini V, Victor MM, Cerqueira CC, Polina ER, Grevet EH, Salgado CA, et al. Adrenergic α 2A receptor gene is not associated with methylphenidate response in adults with ADHD. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(3):205-11.

Contini V, Victor MM, Bertuzzi GP, Salgado CA, Picon FA, Grevet EH, et al. No significant association between genetic variants in 7 candidate genes and response to methylphenidate treatment in adult patients with ADHD. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(6):820-3.

Contini V, Rovaris DL, Victor MM, Grevet EH, Rohde LA, Bau CH. Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):555-60.

Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):422-33.

Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia, K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*. 2012; 48(2):194-215.

Cumyn L, French L, Hechtman L. Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 2009;54(10):673-83.

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):961-9.

Curatolo P, D'Agati, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr*. 2010;36(1):79.

Dias TG, Kieling C, Graeff-Martins AS, Moriyama TS, Rohde LA, Polanczyk GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(Suppl 1):S40-50.

Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, Erder MH, Neumann PJ. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002.e2.

Doyle AC, Pollack MH. Establishment of remission criteria for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 15):40-5.

Epstein JN, Weiss MD. Assessing treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6).

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets, and

side effects. In: Guttmacher AE, Collins FS, Drazen JM (Ed.) *Genomic Medicine. Articles from the New England Journal of Medicine*. Baltimore & London: The Johns Hopkins University Press; 2004. p. 54-69.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.

Faraone SV, Biederman J, Zimmerman B. An analysis of patient adherence to treatment during a 1-year, open-label study of OROS methylphenidate in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2007;11(2):157-66.

Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):754-63.

Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-80.

Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *J Atten Disord*. 2012;16(2):118-27.

Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.

Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hümmer A, et al. Multicenter analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR haplotype in persistent ADHD suggests differential involvement of the gene in childhood and persistent ADHD. *Neuropsychopharmacol*. 2010;35(3):656-64.

Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(10):960-87.

Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Melguizo Castro MS, Stein MA, Brinkman WB, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(11):1129-39.

Ghanizadeh A. Agreement between Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, and the proposed attention deficit hyperactivity disorder diagnostic criteria: an exploratory study. *Compr Psychiatry*. 2013;54(1):7-10.

Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1097-107.

Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):937-47.

Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.

Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. *J Psychopharmacol*. 2009;23(2):194-205.

Goodman DW, Thase ME. Recognizing ADHD in adults with comorbid mood disorders: implications for identification and management. *Postgrad Med*. 2009;121(5):20-30.

Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(11):1284-93. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):141.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(5):311-9.

Guy W. CGI clinical global impressions. In: Guy W (Ed.), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute Mental Health; 1976. p. 217-22.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. *Bull Menninger Clin.* 1968;32(2):102-14.

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Frye MA, Lavori PW, Sachs G, Thase ME, et al. Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(3):7-14.

Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter? *CNS Drugs.* 2012;26(3):245-68.

Hoogman M, Rijpkema M, Janss L, Brunner H, Fernandez G, Buitelaar J, et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS One.* 2012;7(2):e31273.

Hong HJ, Hong N, Yoon HJ, Choi TK, Lee SH, Yook KH. Remission and non-remission groups with once-daily OROS-Methylphenidate treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychopharmacol and Neurosc.* 2008;6(1):24-30.

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

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

Joutsenniemi K, Laaksonen MA, Knekt P, Haaramo P, Lindfors O. Prediction of the outcome of short-and long-term psychotherapy based on socio-demographic factors. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):331-42.

Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(4):375-80.

Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: Remission and beyond. *JAMA.* 2003;289(23):3152-60.

Kessler RC, Adler L, Ames M, Barkley RA, Birnbaum H, Greenberg P, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work

performance in a nationally representative sample of workers. *J Occup Environ Med.* 2005;47(6):565-72.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):716-23.

Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2010;11(3):407-19.

Kieling R, Rohde LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012;9:1-16.

Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010;124(1-2):1-8.

Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med.* 2004;34(6):973-82.

Kooij JS, Boonstra AM, Vermeulen SH, Heister AG, Burger H, Buitelaar JK, et al. Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(2):201-8.

Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry.* 2010;10:67.

Kooij JJ, Huss M, Asherson P, Akehurst R, Beusterien K, French A, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten Disord.* 2012;16(5 Suppl):3S-19S.

Landgraf JM. Monitoring quality of life in adults with ADHD: reliability and validity of a new measure. *J Atten Disord.* 2007;11(3):351-62.

Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry.*

2009;65(1):46-54.

Larsson H, Asherson P, Chang Z, Ljung T, Friedrichs B, Larsson JO, et al. Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a large Swedish population-based study of twins. *Psychol Med*. 2013;43(1):197-207.

Léon J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacol Res*. 2009;59(2):81-9.

Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):97-106.

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(2):137-48.

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(1):20-9.

Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and psychostimulant drug combination therapy in attention deficit/hyperactivity and disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(5):355.

Louzã-Neto MR. TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade) ao longo da vida. Porto Alegre: Editora Artmed; 2010.

Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(7):611-7.

Mannuzza S, Castellanos FX, Roizen ER, Hutchison JA, Lashua EC, Klein R. Impact of the impairment criterion in the diagnosis of adult ADHD: 33-year follow-up study of boys with ADHD. *J Atten Disord*. 2011;15(2):122-9.

Marchant BK, Reimherr FW, Halls C, Williams ED, Strong RE. OROS[®] methylphenidate in the treatment of adults with ADHD: a 6-month, open-label, follow-up study. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(3):196-204.

Marchant BK, Reimherr FW, Robison RJ, Olsen JL, Kondo DG. Methylphenidate transdermal system in adult ADHD and impact on emotional and oppositional symptoms. *J Atten Disord*. 2011;15(4):295-304.

Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(5 Suppl B):S1-20.

Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2013;27(1):15-30.

Mattingly GW, Weisler RH, Young J, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, et al. Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*. 2013;13:39.

McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1621-7.

McIntyre RS, Fallu A, Konarski JZ. Measurable outcomes in psychiatric disorders: remission as a marker of wellness. *Clin Ther*. 2006;28(11):1882-91.

Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):981-9.

Mick E, Biederman J, Spencer T, Faraone SV, Sklar P. Absence of association with DAT1 polymorphism and response to methylphenidate in a sample of adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(8):890-4.

Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):534-41.

Moore E, Sunjic S, Kaye S, Archer V, Indig D. Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. *J Atten Disord*. 2013.

Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013;18(6):296-306.

Moura HF, Faller S, Benzano D, Szobot C, von Diemen L, Stolf AR, et al. The effects of ADHD in adult substance abusers. *J Addict Dis*. 2013;32(3):252-62.

Mroziwicz M, Tyndale RF. Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. *Addict Sci Clin Pract*. 2010;5(2):17-29.

Murphy KR, Adler LA. Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 3):12-7.

Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(3):194-200.

National Institute of Mental Health: CGI (Clinical Global Impression) Scale – NIMH. *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:839-44.

Newcorn JH. Managing ADHD and comorbidities in adults. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):e40.

Nielsen T, Karpatschof B, Kreiner S. Regression to the mean effect: when to be concerned and how to correct for it. *Nordic Psychology*. 2007;59(3):231-50.

Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2007;21(1):10-41.

Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ. Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm* 2007;13(7):570-7.

Özdemir V, Basile VS, Masellis M, Muglia P, Kennedy JL. Pharmacogenomics and Personalized Therapeutics in Psychiatry. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT,

Nemeroff C (Ed.). *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 495-506.

Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Pérez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):337-56.

Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacol*. 2008;197(1):1-11.

Philipsen A, Graf E, Jans T, Matthies S, Borel P, Colla M, et al. A randomized controlled multicenter trial on the multimodal treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: enrollment and characteristics of the study sample. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2014;6(1):35-47.

Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Roman T, Hutz MH, Rohde LA. Attention-deficit/hyperactivity disorder: advancing on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2005;6(3):225-34.

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

Polanczyk G, Bigarella MP, Hutz MH, Rohde LA. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Curr Pharm Des*. 2010;16(22):2462-73.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014.

Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1425-30.

Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 2):69R-76R.

Ramos-Quiroga JA, Casas M. Achieving remission as a routine goal of pharmacotherapy in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(1):17-36.

Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, et al. Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biol Psychiatry*. 2005;58(2):125-31.

Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(1):93-101.

Robison RJ, Reimherr FW, Gale PD, Marchant BK, Williams ED, Soni P, et al. Personality disorders in ADHD part 2: the effect of symptoms of personality disorder on response to treatment with OROS methylphenidate in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(2):94-102.

Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(2):120-9.

Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1149-52.

Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001;165(11):1475-88.

Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002;10(3):286-94.

Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(1):93-102.

Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):753-65.

Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-11.

Shang J, Wenzel J, Krumm S, Griffith K, Stewart K. Who will drop out and who will drop in: exercise adherence in a randomized clinical trial among patients receiving active cancer treatment. *Cancer Nurs*. 2012;35(4):312-22.

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-54.

Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med*. 2012;10:99.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):456-63.

Spencer TJ, Faraone SV, Michelson D, Adler LA, Reimherr FW, Glatt SJ, et al. Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):415-20.

Spencer TJ. Issues in the management of patients with complex attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *CNS Drugs*. 2009;23(Suppl 1):9-20.

Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(1):e50-62.

Steele M, Jensen PS, Quinn DM. Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: a new standard for the field? *Clin Ther*. 2006;28(11):1892-908.

Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003;112(5):e404.

Stergiakouli E, Thapar A. Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:551-60.

Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet*. 1902;1:1008-12.

Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):168-79.

Takahashi N, Koh T, Tominaga Y, Saito Y, Kashimoto Y, Matsumura T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry*. 2014.

Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(1):3-16.

Vaa T. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev*. 2014;62:415-25.

Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther*. 2009;26(2):170-84.

Victor MM. Cognitive enhancers and cosmetic psychiatry: are we ready? A case-report. *Rev Bras Psiqu*. 2009;31(4):393-4.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Karam RG, et al. Reasons for pretreatment attrition and dropout from methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of comorbidities. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(6):614-6.

Victor MM, Grevet EH, Salgado CAI, Silva KS, Karam RG, Vitola ES, et al. Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with ADHD: results from a naturalistic study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2014;34(2):1-9.

Vidal-Estrada R, Bosch-Munso R, Nogueira-Morais M, Casas-Brugue M, Ramos-Quiroga JA. Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(3):147-54.

Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1909-18.

Weiss M, Wasdell M, Patin J. A post hoc analysis of d-threo-methylphenidate hydrochloride (focalin) versus d,l-threo-methylphenidate hydrochloride (ritalin). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(11):1415-21.

Weiss M, Hechtman L; Adult ADHD Research Group. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):611-9.

Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 8):38-45.

Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:41.

Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs*. 2009;23(Suppl 1):21-31.

Wingo AP, Ghaemi SN. Frequency of stimulant treatment and of stimulant-associated mania/hypomania in bipolar disorder patients. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41(4):37-47.

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(12):1453-60.

Wu JR, Lennie TA, Chung ML, Frazier SK, Dekker RL, Biddle MJ, et al. Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2012;41(2):107-14.

Zimmerman M, Martinez JH, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA, et al. A new type of scale for determining remission from depression: the Remission from Depression Questionnaire. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):78-82.

Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, Wilens TE. The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(3):436.

Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. *JAMA.* 2013;310(24):2611-2.

ANEXO 1

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS TRANSTORNO HIPERCINÉTICO (CID-10, F90)

Para se diagnosticar um caso de TDAH é necessário que o indivíduo em questão apresente pelo menos seis dos sintomas de desatenção e/ou seis dos sintomas de hiperatividade; além disso os sintomas devem manifestar-se em pelo menos dois ambientes diferentes e por um período superior a seis meses.

Com predomínio de desatenção

Caracteriza-se o predomínio da desatenção quando o indivíduo apresenta seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistentes por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:³

1. Frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho entre outras.
2. Com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas.
3. Com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra.
4. Com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções).
5. Com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.
6. esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa).
7. Com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais).
8. É facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa
9. Com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias.

Com predomínio de hiperatividade e impulsividade

Caracteriza-se o predomínio da hiperatividade e impulsividade quando seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistirem por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade

1. Frequentemente agita as mãos ou os pés.

2. Frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado.
3. Frequentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação).
4. Com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer.
5. Está frequentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor".
6. Frequentemente fala em demasia.

Impulsividade

7. Frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas.
8. Com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez.
9. Frequentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras).

Crítérios para ambos os casos

Em ambos os casos os seguintes critérios também devem estar presentes:

- Alguns sintomas de hiperatividade/impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.
- Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (por ex., na escola [ou trabalho] e em casa).
- Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
- Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por exemplo transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou um transtorno da personalidade).

Os sintomas de desatenção, hiperatividade ou impulsividade relacionados ao uso de medicamentos (como broncodilatadores, isoniazida e acatisia por neurolépticos) em crianças com menos de 7 anos de idade não devem ser diagnosticados como TDAH.

ANEXO 2

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O TDA/H PELO DSM-5 (APA, 2013)

Pessoas com TDAH mostram um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou desenvolvimento.

Crítérios Gerais:

- A. Presença de seis (ou mais) sintomas de desatenção e/ou seis (ou mais) sintomas de hiperatividade-impulsividade, que persistiram por pelo menos seis meses, em grau inadequado para o seu nível de desenvolvimento e que influencia negativamente nas atividades sociais e acadêmico-ocupacionais. Para adolescentes com mais de 17 anos e para adultos no mínimo cinco sintomas são necessários.
- B. Alguns dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos doze anos de idade.
- C. O prejuízo causado pelos sintomas deve estar presente em dois ou mais contextos (escola, trabalho, casa, vida social).
- D. Deve haver clara evidencia de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o transcurso de outros transtornos (esquizofrenia ou outras psicoses, transtorno do humor, transtornos de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade, intoxicação ou abstinência de drogas) nem são mais bem explicados por esses outros transtornos mentais.

1. Critérios de Desatenção

- a. frequentemente não presta atenção em detalhes e comete erros por puro descuido (não percebe detalhes, o trabalho não é exato)
- b. frequentemente mostra dificuldade para manter a atenção, como por exemplo em palestras, leituras mais longas ou conversas
- c. com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra (a cabeça parece estar em outro lugar)
- d. frequentemente não segue instruções e não completa deveres escolares, tarefas domésticas ou profissionais (inicia uma tarefa mas facilmente perde o foco e se desvia)

- e. frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (dificuldade em seguir tarefas em sequencia, em manter os pertences em ordem, dificuldade em administrar o tempo, em cumprir prazos)
- f. frequentemente evita, antipatiza ou reluta se envolver em tarefas que vão exigir um esforço mental prolongado (como trabalhos de casa. Adultos mostram dificuldades em fazer relatórios, ou rever documentos mais longos)
- g. frequentemente perde objetos necessários para suas tarefas e atividades (material escolar, chaves, óculos, documentos, celular)
- h. facilmente se distrai por estímulos alheios à sua tarefa (em adultos, pensamentos não diretamente relacionados ao tema)
- i. com frequência mostra esquecimento nas atividades do dia-a dia (cumprir tarefas, e em adultos, retornar telefonemas, pagar contas)

2. Critérios de Hiperatividade e Impulsividade

- a. frequentemente está mexendo com as mãos e os pés e se remexendo na cadeira
- b. frequentemente se levanta da cadeira em situações em que deveria permanecer sentado, como sala de aula ou local de trabalho
- c. frequentemente está correndo ou subindo, em situações em que isso não é adequado (em adolescentes e adultos, pode se limitar a sensações subjetivas de inquietação)
- d. com frequência tem dificuldade de brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer
- e. está frequentemente acelerado, ou como se estivesse “a todo vapor” (incapaz de ficar à vontade em reuniões, restaurantes)
- f. frequentemente fala em demasia
- g. frequentemente dá respostas precipitadas antes de ouvir a pergunta por completo (completa as frases dos outros, não espera sua vez numa conversa)
- h. com frequência tem dificuldade de aguardar sua vez (por exemplo, numa fila)
- i. frequentemente interrompe ou se intromete em assuntos das outras pessoas (se intromete em jogos ou conversas dos outros, pega coisas dos outros sem consentimento, se intromete no que outros estão fazendo)

ANEXO 3

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (APA, 1994)

A. Ou (1) ou (2)

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

Desatenção:

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade

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

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

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

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

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

Codificar com base no tipo:

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

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

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

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

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

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

Prezado(a) Senhor(a):

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

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

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

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

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

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

Paciente

Responsável

Pesquisador

ANEXO 5

APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE - HCPA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

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

Projeto: 01-321

Versão do Projeto: 22/01/2002

Versão do TCLE: 22/01/2002

Pesquisadores:

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

CLAITON H. O. BAU

EUGENIO GREVET

CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO

BETINA CHAIT

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

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

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

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

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