

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

TESE DE DOUTORADO

O PAPEL DAS COMORBIDADES NO DESEMPENHO
NEUROPSICOLÓGICO DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Katiane Silva

Orientador: Dr. Claiton H. D. Bau

Porto Alegre, março de 2013.

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

TESE DE DOUTORADO

O PAPEL DAS COMORBIDADES NO DESEMPENHO
NEUROPSICOLÓGICO DE ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Katiane Silva

Orientador: Prof. Dr. Claiton H. D. Bau

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Psiquiatria da Universidade Federal do rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre

2013

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	8
1 TDAH EM ADULTOS: BASE CONCEITUAL	9
1.1 Caracterização clínica.....	10
1.2 Etiologia.....	14
1.3 Neurobiologia.....	17
1.4 Tratamento	18
1.5 Comorbidades	21
1.5.1 TDAH e Transtorno de Humor Bipolar (THB)	23
1.6 Neuropsicologia e TDAH	25
1.6.1 Neuropsicologia do TDAH e THB	28
2 REFERÊNCIAS	30
3 JUSTIFICATIVA	43
4 OBJETIVOS	44
4.1 Objetivo Geral.....	44
4.2 Objetivos Específicos.....	44
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
6 ARTIGO #1	46
7 ARTIGO #2	61
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
9 ANEXOS	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- APA *American Psychiatric Association*
- CID Classificação Internacional de Doenças
- CPT *Continuous Performance Task*
- DAT1 Gene codificador do transportador de dopamina
- DMN *Default Mode Network*
- DRD4 Gene codificador do receptor D4 de dopamina
- DRD5 Gene codificador do receptor D5 de dopamina
- DSM Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
- ECR Ensaio clínico randomizado
- GWAS Estudos de varredura genômica de associação (*Genome-Wide Association Studies*)
- HTR1B Gene codificador do receptor 1B de serotonina
- NCS-R *National Comorbidity Survey – Replication*
- OMS Organização Mundial da Saúde
- QI Quociente de Inteligência
- SNAP25 Gene codificador da proteína associada ao sinaptossoma de 25kDa
- TC Transtorno de Conduta
- TDAH Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
- THB Transtorno de Humor Bipolar
- TNN *Task-negative Network*
- TOC Transtorno Obsessivo-Compulsivo
- TOD Transtorno de Oposição e Desafio

TPAS Transtorno de Personalidade Anti-social

TPN *Task-positive Networks*

TUS Transtorno por Uso de Substância

5-HTT Gene codificador do transportador de serotonina

RESUMO

Embora o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) seja classicamente definido pela tríade sintomatológica de desatenção, hiperatividade e impulsividade, há uma variabilidade significativa na sua apresentação clínica relacionada a idade, gênero, intensidade dos sintomas e, ainda, presença de comorbidades. Estudos que possibilitem a identificação dos mecanismos neuropsicológicos envolvidos no TDAH, e sua relação com fatores específicos relacionados às comorbidades, podem representar uma importante estratégia para melhor compreensão da heterogeneidade desse transtorno. Nesse contexto, o objetivo principal deste trabalho foi analisar o papel das comorbidades no desempenho neuropsicológico de adultos com TDAH. Para tanto, foram realizados dois estudos a fim de identificar quais mecanismos neuropsicológicos estão associados diretamente ao TDAH e quais podem ser atribuídos às comorbidades. O primeiro estudo avaliou cognição, atenção e controle inibitório em pacientes adultos com TDAH, considerando a presença de transtornos associados. Os achados apontam para prejuízos neuropsicológicos que vão além da presença de comorbidades, ou seja, podem ser atribuídos diretamente ao TDAH, mesmo que alguns deles sejam parcialmente influenciados pelos transtornos associados. O segundo estudo avaliou especificamente o subgrupo de pacientes com TDAH com Transtorno de Humor Bipolar (THB), pela relevância clínica dessa comorbidade, a fim de esclarecer o papel de cada um dos transtornos no que diz respeito ao funcionamento executivo. Os resultados demonstram que os déficits encontrados no domínio de flexibilidade cognitiva, avaliados pelo Teste de

Seleção de Cartas de Wisconsin, estão associados diretamente à presença da comorbidade com THB. Em conjunto, os achados dessa tese apontam para a hipótese de que déficits em atenção, quociente de inteligência estimado (QI) e controle inibitório estão associados ao TDAH em si, enquanto os prejuízos em funções executivas, mais especificamente em flexibilidade cognitiva, podem ser melhor explicados pela presença da comorbidade com o THB. Esses achados iniciais devem servir de base para estudos confirmatórios a fim de ampliar e solidificar essa área do conhecimento. A utilização da neuropsicologia no entendimento da fisiopatologia do TDAH, considerando sua heterogeneidade, tem extrema relevância e pode auxiliar no processo diagnóstico e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais efetivas.

Palavras-chave: Transtorno de Déficit de Atenção, TDAH, neuropsicologia, comorbidades, Transtorno de Humor Bipolar, THB.

ABSTRACT

Although inattention, hyperactivity and impulsivity are the core symptoms that classically define Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), there is a significant variability in its clinical presentation related to age, gender, symptom severity and also the presence of comorbidities. The identification of the neuropsychological mechanisms involved in ADHD, and its relation with specific factors related to comorbidities, might represent an important strategy for better understanding the heterogeneity of this disorder. In this context, the primary aim of this work was to analyze the role of comorbidities in the neuropsychological performance of adults with ADHD. Two studies have been performed to investigate neuropsychological mechanisms that are directly associated with ADHD or can be attributed to comorbidities. The first study evaluated cognition, attention and inhibitory control in adult patients with ADHD, considering the presence of associated disorders. The findings reveal neuropsychological impairments that go beyond the presence of comorbidities, i.e., they can be directly attributed to ADHD, even though some of them are partially influenced by some comorbidities. The second study specifically assessed the subgroup of patients with ADHD and Bipolar Disorder (BD), in order to evaluate the role of each disorder regarding executive functioning. Results show that the deficits found in the cognitive flexibility domain, assessed by the Wisconsin Card Sorting Test, are directly associated with the presence of comorbidity with BD. Together, the findings of this thesis point to the hypothesis that attention deficit, estimated intelligence quotient (IQ) and inhibitory control are associated with ADHD itself, while the damage in executive functions, more specifically in

cognitive flexibility, can be better explained by the presence of comorbidity with BD. These initial findings could help future studies to enlarge and consolidate this area of knowledge. The use of neuropsychology for understanding ADHD pathophysiology, considering its heterogeneity, is extremely relevant and might help the diagnosis process and the development of more effective therapeutic interventions.

Key-words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD, neuropsychology, comorbidities, Bipolar Disorder, BD

1 TDAH EM ADULTOS: BASE CONCEITUAL

1.1 Caracterização clínica

A primeira descrição conhecida na literatura científica de dificuldades relacionadas à atenção foi realizada em 1775 pelo médico alemão Melchior Adam Weikard. Ele faz referência a quadros clínicos de desatenção compatíveis com o que atualmente reconhecemos como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Barkley e Peters, 2012). Na literatura geral, a primeira menção a uma criança com características de TDAH está no livro *Der Struwwelpeter*, escrito por Heinrich Hoffmann, que conta histórias em forma de poesia baseadas no comportamento hiperativo de seu filho de três anos, Carl Philipp (Hoffmann, 1948). Em 1902, George Still descreveu crianças com comportamentos que se assemelhavam com o TDAH, caracterizando essas manifestações como “defeito do controle moral” e associando-as a possíveis fatores biológicos (Still, 1902).

Ao longo do tempo a compreensão do TDAH foi se transformando, resultando em alterações na sua nomenclatura. Provavelmente pela influência da encefalite epidêmica de 1918-1919, onde lesões cerebrais eram associadas a alterações comportamentais, o TDAH recebeu a denominação de “lesão cerebral mínima” que mudou para “disfunção cerebral mínima”, no início da década de 60. A partir da publicação da segunda edição do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-II) em 1968, passou a ser chamado de “reação hipercinética da infância ou adolescência” e atualmente é denominado como TDAH, de acordo com o DSM-IV (Doyle, 2004). Ao longo

desses anos, o diagnóstico do TDAH se consolidou, sendo atualmente reconhecido como uma entidade clínica caracterizada por um padrão persistente de prejuízo causado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Esses sintomas devem estar presentes desde a infância de forma mais intensa do que em indivíduos no mesmo estágio de desenvolvimento (APA, 1994).

Apesar do TDAH ter sido conceitualizado como um transtorno da infância, um corpo sólido de evidências mostra que parte dos indivíduos seguem apresentando sintomas ao longo da vida, com prejuízos advindos destes. Descrições dessa condição em adultos são mencionadas na literatura científica desde 1976 (Wood *et al.*, 1976) e o diagnóstico na idade adulta foi oficialmente reconhecido pela Associação Americana de Psiquiatria em 1980, com a publicação do DSM-III (APA, 1980). Estudos longitudinais mostram que o TDAH persiste na vida adulta em aproximadamente 70% dos casos (Biederman *et al.*, 2011; Lara *et al.*, 2009; Barkley *et al.*, 2002). Nesse sentido, o TDAH já é compreendido como um transtorno crônico, com início na infância e curso que pode atingir a idade adulta (Asherson *et al.*, 2010).

O diagnóstico do TDAH é essencialmente clínico e baseado em dois sistemas classificatórios utilizados em psiquiatria, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992) e o DSM-IV pela Associação Americana de Psiquiatria (APA, 1994). Este último é utilizado como critério de diagnóstico operacional na maioria das pesquisas científicas realizadas em TDAH. O DSM-IV apresenta três subtipos de TDAH: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado (ver Anexo 1). Já a CID-10 apresenta

critérios mais restritivos, uma vez que há necessidade da presença simultânea de sintomas de desatenção e hiperatividade para se estabelecer o diagnóstico de Perturbação da Atividade e Atenção, inserido no grupo dos Transtornos Hiper-cinéticos (ver Anexo 2). Embora a abordagem diagnóstica seja categórica, a partir do estabelecimento de um ponto de corte, é importante considerar a natureza dimensional do TDAH, uma vez que os sintomas do transtorno também são encontrados no comportamento de indivíduos normais (Wender, 1995). Desse modo, há um entendimento de que a intensidade em que esses sintomas se apresentam e os prejuízos que eles acarretam devem ser considerados no processo diagnóstico (Levy *et al.*, 1997).

Com o passar dos anos, os critérios diagnósticos vêm sofrendo refinamentos na tentativa de aumentar sua confiabilidade e validade. Alguns problemas operacionais foram observados nos critérios do DSM-IV, dentre eles destacam-se: a obrigatoriedade do início dos sintomas antes dos sete anos, apesar de ter sido demonstrado que o início pode ocorrer depois desta idade em uma parcela significativa dos pacientes (Applegate *et al.*, 1997); a ausência de uma noção de declínio da intensidade e do número de sintomas que ocorrem com o envelhecimento (Faraone *et al.*, 2006); a presença de um número reduzido de sintomas de impulsividade, que são muito frequentes, principalmente em adultos (Rohde, 2008); e a imprecisão de alguns sintomas e das definições de intensidade, o que causa uma confusão conceitual que propicia um aumento de diagnósticos falso-positivo e falso-negativo (Rohde, 2008).

Na tentativa de minimizar esses problemas, a quinta edição do DSM, que será lançada este ano, prevê mudanças que têm impacto importante para

o diagnóstico, principalmente na população adulta. Essas incluem a redução do ponto de corte de seis para quatro sintomas em ambas as dimensões, a inserção de quatro novos sintomas de impulsividade e a alteração da idade de início para 12 anos (dados disponíveis em www.dsm5.org).

Apesar de o TDAH ser classicamente definido pela tríade sintomatológica de desatenção, hiperatividade e impulsividade, há uma variabilidade significativa na apresentação clínica relacionada à idade, gênero, intensidade dos sintomas, perfil de comorbidades e resposta ao tratamento. Essa heterogeneidade tem sido uma limitação e um desafio importante nas investigações voltadas para a compreensão da etiologia (Faraone *et al.*, 2005) e dos desfechos clínicos (Biederman *et al.*, 2011) do TDAH.

O transtorno é um dos diagnósticos mais comuns em psiquiatria, com prevalência mundial de 5,7% em crianças e adolescentes (Polanczyk *et al.*, 2007) e cerca de 3% em adultos (Simon *et al.*, 2009). O início dos sintomas se dá precocemente, podendo ocorrer até os doze anos de idade (Kieling *et al.*, 2010), sendo que casos com predomínio de hiperatividade tendem a ser diagnosticados mais precocemente do que aqueles com predomínio de desatenção (Applegate *et al.*, 1997). Em amostras clínicas de crianças, o gênero masculino supera o feminino em uma proporção de até 6:1, enquanto que em amostras de adultos a proporção é próxima de 1:1 (Grevet *et al.*, 2006; Graetz *et al.*, 2005; Gaub e Carlson, 1997). Já em amostras populacionais, as frequências são aproximadamente de 1:1 para todas as idades (Graetz *et al.*, 2005; Gaub e Carlson, 1997).

A permanência do TDAH nos adultos está relacionada com prejuízos em diversos âmbitos. Os pacientes apresentam dificuldades no desempenho

acadêmico, profissional, assim como nos relacionamentos afetivos e sociais, com claras desvantagens em seu funcionamento global quando comparados a indivíduos sem o transtorno (Kieling e Rohde, 2012; Wilens e Spencer, 2010; Lahey *et al.*, 2004). Ainda, Biederman *et al.* (2006) constataram, em uma amostra comunitária de adultos com TDAH, que os pacientes apresentam percepção negativa da infância, dificuldades em lidar com demandas emocionais, instabilidade nos relacionamentos amorosos e insatisfação com aspectos importantes de suas vidas.

O TDAH, portanto, é um problema relevante de saúde pública (Swensen *et al.*, 2004) que causa prejuízo e sofrimento pessoal além de um elevado custo econômico para pacientes, familiares e para a sociedade (Matza *et al.*, 2005). Trata-se de um transtorno recentemente reconhecido, que tem sido por vezes subdiagnosticado, principalmente em adultos (Barkley e Brown, 2008; Lamberg, 2003), e necessita de uma melhor compreensão.

1.2 Etiologia

O TDAH tem etiologia multifatorial, sendo causado pela confluência de fatores de risco, tanto genéticos quanto ambientais, que conferem vulnerabilidade ao transtorno (Thapar *et al.*, 2013; Curatolo *et al.*, 2010; Spencer, 2008). Os fatores ambientais propostos como associados ao TDAH são baixo peso ao nascer, prematuridade, exposição pré-natal ao tabaco, ao álcool e a toxinas, além de estresse materno e adversidades psicossociais (Stergiakouli e Thapar, 2010). A análise dos fatores genéticos a partir de

estudos com famílias, gêmeos e adotados mostra que estes contribuem de forma substancial no desenvolvimento do TDAH (Purper-Ouakil *et al.*, 2011; Stergiakouli e Thapar, 2010). Faraone *et al.* (2005), revisando 20 estudos com gêmeos, estimaram uma herdabilidade de 76% para o transtorno. Entretanto, estudos com adultos têm sugerido que a herdabilidade seria significativamente mais baixa do que a apresentada em crianças, estimada em torno de 30 a 40% (Franke *et al.*, 2012). Essa discrepância se deve possivelmente a diferenças metodológicas na avaliação dos sintomas do transtorno, uma vez que os estudos em adultos envolvem o uso de escalas de auto-avaliação, enquanto que em crianças as avaliações geralmente contam com mais de um observador. Dados recentes estimam uma herdabilidade em adultos de 75%, quando os sintomas do transtorno são requeridos a partir de um índice composto pelas escalas de auto-avaliação e avaliação realizada pelos pais (Larsson *et al.*, 2013). Apesar dessas divergências, é inegável que o TDAH é um dos transtornos psiquiátricos com maior componente genético (Faraone e Mick, 2010).

Na busca por fatores genéticos associados ao desenvolvimento do transtorno, os genes envolvidos nos sistemas de neurotransmissão vêm sendo estudados mais intensamente, em função de seu papel plausível na fisiopatologia dos transtornos mentais. Dentre eles, destacam-se os codificadores dos componentes estruturais dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, sendo que os resultados mais consistentes dos estudos de meta-análise apontam para influências de variações nos seguintes genes: *DRD4* (receptor D4 de dopamina), *DRD5* (receptor D5 de dopamina), *DAT1* (transportador de dopamina), *5-HTT* (transportador de

serotonina), *HTR1B* (receptor 1B de serotonina) e *SNAP25* (proteína associada ao sinaptossoma de 25 kDa) (Purper-Ouakil *et al.*, 2011; Stergiakouli e Thapar, 2010; Gizer *et al.*, 2009). Em relação aos estudos de associação por varredura genômica (GWAS), que são bastante recentes no contexto do TDAH, os resultados obtidos não indicam associações muito robustas, porém, têm evidenciado novos locos candidatos envolvidos em processos de arquitetura e comunicação celular (Purper-Ouakil *et al.*, 2011; Stergiakouli e Thapar, 2010; Roman *et al.*, 2009).

No entanto, apesar da alta herdabilidade do transtorno, nenhuma das variantes genéticas investigadas parece ser suficiente ou necessária para o seu desenvolvimento. O TDAH tem, portanto, o que se denomina de “*missing heritability*”, que diz respeito a uma parcela da contribuição genética que ainda não foi descoberta. Desse modo, sugere-se que mecanismos genéticos mais complexos, como variantes raras e interações gene-gene possam estar atuando na susceptibilidade genética do TDAH (Tovo-Rodrigues *et al.*, 2012; Purper-Ouakil *et al.*, 2011; Schork *et al.*, 2009; Bodmer e Bonilla, 2008).

Levando-se em conta a complexidade do TDAH, é fundamental considerar que interações gene-ambiente tenham um papel importante na sua etiologia. Alguns estudos já demonstraram a existência de interações entre os genes *DAT1* e *DRD4* com fatores de risco ambientais, tais como a exposição ao fumo ou ao álcool durante a gravidez e adversidades psicossociais (Laucht *et al.*, 2007; Neuman *et al.*, 2007; Brookes *et al.*, 2006; Kahn *et al.*, 2003). Esses trabalhos têm sugerido que a presença de alelos de risco, associada a determinados fatores ambientais, aumentaria o risco de desenvolvimento ou a gravidade do TDAH.

1.3 Neurobiologia

Evidências apontam para uma base neurobiológica do TDAH, com variações estruturais e funcionais em regiões cerebrais específicas envolvidas na gênese do transtorno (Purper-Ouakil *et al.*, 2011; Curatolo *et al.*, 2010; Makris *et al.*, 2009; Tripp e Wickens, 2009). Do ponto de vista estrutural, pacientes com TDAH apresentam um volume cerebral global menor quando comparados a um grupo controle, sendo que essa diferença é mais acentuada nos circuitos fronto-estriato-cerebelares (Castellanos e Tannock, 2002). Esses achados foram confirmados por meta-análises que constataram uma redução significativa de volume da substância cinzenta em núcleos da base à direita (putamen, globo pálido e caudado) (Nakao *et al.*, 2011), do globo pálido e do putamen (Frodal e Skokauskas, 2012) em pacientes com TDAH quando comparados a indivíduos sem o transtorno. Ainda, foi demonstrado que crianças e adultos com TDAH apresentam variações estruturais nos tratos de substância branca, responsáveis por funções cognitivas, e tratos fronto-límbicos, implicados em funções emocionais (Cubillo *et al.*, 2012).

Considerando o TDAH um transtorno do neurodesenvolvimento, Shaw *et al.* (2007) demonstraram um padrão de desenvolvimento cortical diferente entre pacientes e controles. Em indivíduos com TDAH o córtex motor primário parece maturar mais rapidamente do que o córtex pré-frontal lateral, que é responsável pela inibição cognitiva. Porém, a grande maioria dos pacientes alcançou o padrão de maturação cortical do grupo controle no final da adolescência. Esses resultados apontam para uma natureza dinâmica das anormalidades estruturais

do TDAH ao longo da vida.

Em relação às variações funcionais, foi sugerido que o TDAH está relacionado à interferência de ativações da “Rede Cerebral Padrão” (*Default Mode Network* - DMN ou *Task-negative Networks* -TNN) sobre a *Task-positive Networks* (TPN), que está ativa durante a realização de tarefas cognitivas, prejudicando o desempenho dos pacientes (Sonuga-Barke e Castellanos, 2007). A DMN está distribuída em regiões cerebrais que ficam mais ativas durante o repouso do que durante tarefas cognitivas específicas e que estão relacionadas às atividades mentais de introspecção, planejamento do futuro e de "sonhar acordado" (Gusnard *et al.*, 2001; Raichle *et al.*, 2001). Corroborando esta hipótese, uma meta-análise dos estudos de neuroimagem com tarefas cognitivas demonstrou um padrão de ativação cortical paradoxal da DMN durante a realização de tarefas nos pacientes com TDAH (Cortese *et al.*, 2012).

1.4 Tratamento

O tratamento do TDAH em adultos requer uma abordagem múltipla, com intervenções farmacológicas e psicossociais. Dentro da primeira abordagem, os psicoestimulantes são os fármacos de escolha, sendo que o mais prescrito é o metilfenidato (Castells *et al.*, 2011; Conners, 2002). O metilfenidato tem sido estudado ao longo das décadas a partir de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que evidenciam a sua eficácia, com um tamanho de efeito (0,6) considerado de moderado a grande (Castells *et al.*, 2011). Além disso, alguns

trabalhos de neuroimagem demonstraram que podem ocorrer mudanças neuroanatômicas e funcionais após alguns meses de tratamento com estimulantes (Frodl e Skokauskas, 2012; Nakao *et al.*, 2011). Em conjunto, evidências substanciais suportam um efeito significativo do tratamento com metilfenidato na redução dos sintomas do TDAH em adultos (Castells *et al.*, 2011; Koesters *et al.*, 2009; Faraone *et al.*, 2004).

Apesar desses achados robustos, um estudo de Kessler *et al.* (2006), com amostra populacional dos EUA, demonstrou que cerca de 90% dos adultos com TDAH não haviam recebido nenhum tratamento no último ano. Além disso, apenas 10% dos pacientes que iniciaram o tratamento permaneceram utilizando a medicação por mais de um ano (Olfson *et al.*, 2007), confirmando o fato de que os tratamentos ainda são precários no TDAH. Também parece haver muita heterogeneidade na resposta à medicação quando esta é afinal empregada (Castells *et al.*, 2011). A identificação de preditores a curto e longo prazo de resposta ao metilfenidato em adultos com TDAH seria muito importante para a individualização terapêutica. Em alguns pacientes a resposta é parcial e outros falham em iniciar e completar o tratamento (Victor *et al.*, 2009). O maior seguimento em ECRs com metilfenidato em adultos com TDAH é de apenas 24 semanas (Rosler *et al.*, 2009). Desse modo, muito do tratamento em longo prazo nesta população ainda não foi devidamente estudado. Houve grandes expectativas sobre o papel dos genes na predição da resposta à medicação, mas até o momento os resultados farmacogenéticos são modestos (Contini *et al.*, 2012).

A presença de comorbidades associadas ao TDAH modifica a abordagem de tratamento e é possível que elas sejam responsáveis por

dificuldades no seguimento deste. Um estudo do nosso grupo demonstrou que comorbidades com Transtorno de Humor Bipolar (THB), Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC), Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) e Abuso de Álcool aumentam o risco de abandono do tratamento em uma fase muito precoce (Victor *et al.*, 2009), corroborando a hipótese de que as comorbidades são relevantes na aderência e continuidade do tratamento.

Apesar da base biológica do TDAH, sabe-se também que aspectos cognitivos e sociais interferem no desenvolvimento do transtorno e requerem abordagens psicossociais. Devido às demandas e responsabilidades da vida adulta, os tratamentos como Psicoeducação, Terapia cognitivo-comportamental, Terapia meta-cognitiva, *Coaching*, entre outras, podem ser efetivas. De forma geral, as abordagens psicoterápicas visam o reconhecimento e aceitação do transtorno, desenvolvimento de estratégias cognitivas que auxiliem no estabelecimento da atenção e no manejo da impulsividade a fim de minimizar o impacto do TDAH (Vidal-Estrada *et al.*, 2012). Em uma revisão sistemática sobre os tratamentos psicológicos, a Terapia cognitivo-comportamental foi considerada mais efetiva para pacientes com TDAH e comorbidades com depressão e ansiedade (Vidal-Estrada *et al.*, 2012). Mais recentemente, a abordagem meta-cognitiva também tem sido descrita como uma intervenção psicossocial que pode reduzir os sintomas do transtorno (Solanto *et al.*, 2010).

Embora tenha se observado que as abordagens psicoterápicas apresentam resultados positivos no manejo dos pacientes com TDAH, é consenso na literatura que a intervenção farmacológica é essencial para a redução dos sintomas (Castells *et al.*, 2011; Kaplan e Newcorn, 2011; Wigal,

2009). Nesse sentido, têm sido recomendadas intervenções psicoterápicas em conjunto com o tratamento farmacológico, tendo em vista a complementariedade entre as duas abordagens (Kooij *et al.*, 2010). Entretanto, impõe-se a necessidade de uma melhor compreensão da heterogeneidade associada ao TDAH, especialmente pela presença de comorbidades, na busca de viabilizar pesquisas sobre o desenvolvimento de novas abordagens que possam ser mais efetivas na redução e controle dos sintomas.

1.5 Comorbidades

O TDAH raramente apresenta-se de forma isolada, sendo muito frequentemente associado à comorbidades psiquiátricas. Um estudo conduzido nos EUA com 5.028 crianças diagnosticadas com TDAH mostrou que 67% delas tinham pelo menos uma comorbidade, e que aproximadamente um quinto apresentava um quadro mais grave com três ou mais comorbidades (Larson *et al.*, 2011). Em crianças, os transtornos disruptivos do comportamento - Transtorno de Conduta (TC) e TOD - são mais prevalentes, estando presentes em torno de 40% a 50% dos casos (Biederman *et al.*, 2004; Rohde *et al.*, 1999).

Na população adulta, estima-se que 80% dos pacientes apresentam alguma comorbidade e que cerca de 56% deles têm pelo menos dois outros transtornos (Kessler *et al.*, 2006; McGough *et al.*, 2005), o que confere um grande impacto na apresentação clínica do TDAH. Os transtornos de ansiedade e de humor são os mais frequentes, sendo encontrados em

aproximadamente 50% e 40% dos casos, respectivamente, seguidos pelo Transtorno por Uso de Substâncias (TUS), com prevalência de 15% (Newcorn, 2008; Grevet *et al.*, 2006; Kessler *et al.*, 2006; Biederman *et al.*, 2004). Essas taxas elevadas de comorbidades, somadas aos prejuízos que elas acarretam, exigem um estudo integrado.

A presença de comorbidades torna o diagnóstico mais difícil e aumenta a probabilidade do não-diagnóstico, pelo cenário heterogêneo que elas impõem. O diagnóstico preciso consiste em um desafio para os clínicos, já que requer distinguir se os sintomas apresentados são em decorrência do TDAH ou de outro transtorno associado. A presente tese se insere entre as pesquisas que visam contribuir com subsídios para o diagnóstico diferencial e subsequente tratamento. Há evidências de que o diagnóstico e o tratamento precoce do transtorno e de suas comorbidades modificam favoravelmente o prognóstico dos pacientes (Shaw *et al.*, 2012), sendo que comorbidades não tratadas levam a um pior prognóstico (Biederman *et al.*, 2004).

Embora as comorbidades estejam associadas com um aumento no prejuízo (Kieling e Rohde, 2012; Wilens e Spencer, 2010), vale ressaltar que nem todo o prejuízo presente em pacientes com TDAH é atribuível às comorbidades (Garcia *et al.*, 2012), tornando-se fundamental delimitar fronteiras entre os prejuízos advindos do próprio transtorno e aqueles que são devido à presença de comorbidades. Surpreendentemente, poucos estudos avaliam o impacto de transtornos associados na apresentação clínica do TDAH, incluindo aspectos neuropsicológicos.

1.5.1 TDAH e Transtorno de Humor Bipolar (THB)

O THB ocupa uma posição de destaque entre as comorbidades que impõem desafios para o diagnóstico diferencial entre pacientes com sintomas de TDAH. Por esse motivo, a relação entre o TDAH e o THB tem sido alvo de estudos, a fim de melhor diferenciar clinicamente esses transtornos (Klassen *et al.*, 2010). Embora o TDAH seja primariamente um transtorno da atenção e o THB um transtorno de humor, eles apresentam uma extensa sobreposição de sintomas que complexiza o diagnóstico, estando ambos associados a impulsividade, hiperatividade e distratibilidade (Gleason e Castle, 2012; Klassen *et al.*, 2010; Wingo e Ghaemi, 2007) (ver Quadro 1). Entretanto, apesar dessa sobreposição de sintomas, o TDAH e o THB são entidades clínicas distintas com etiologias, evoluções, prognósticos e, especialmente, protocolos de tratamento diferentes.

O *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R), conduzido nos EUA, foi o primeiro mapeamento epidemiológico que avaliou a presença de comorbidades em adultos com TDAH. De acordo com esse estudo, os transtornos de humor são uma das comorbidades mais encontradas, atingindo 38,4% dos pacientes. Dentre eles, o THB apresenta prevalência de 19,4% e, reversamente, o TDAH tem prevalência de 21,2% em adultos com THB, indicando a natureza bidirecional dessas comorbidades, com possíveis mecanismos fisiopatológicos compartilhados (Landaas *et al.*, 2012; Kessler *et al.*, 2006). Dada a alta prevalência e o impacto dessa comorbidade na funcionalidade dos pacientes com TDAH, estudaremos esse grupo de forma pormenorizada.

Evidências apontam para o fato de que adultos com TDAH e THB apresentam curso mais grave e pior prognóstico quando comparados a indivíduos com apenas um dos transtornos (Gleason e Castle, 2012; Klassen *et al.*, 2010). Estudos que avaliam o impacto do TDAH em amostra de pacientes bipolares demonstram que a comorbidade TDAH está relacionada com um início mais precoce do THB e maior número de episódios maníacos (Karaahmet *et al.*, 2013; Perugi *et al.*, 2012). Além disso, a presença do TDAH está associada a um maior número de outros transtornos psiquiátricos entre pacientes com THB, como Transtorno de Pânico e Abuso e Dependência de Álcool (Tamam *et al.*, 2008).

O diagnóstico diferencial entre TDAH e THB é fundamental, especialmente pelas implicações no tratamento dos transtornos, tendo em vista as particularidades destes. O tratamento de apenas um transtorno pode paradoxalmente piorar o curso do outro (Scheffer, 2007). Estudos apontam que pacientes bipolares com TDAH tendem a responder pior ao tratamento com estabilizadores de humor quando comparados a pacientes sem TDAH (Consoli *et al.*, 2007; Wilens *et al.*, 2002). Além disso, os sintomas de TDAH não reconhecidos podem ser confundidos com a baixa resposta ao tratamento em transtornos psiquiátricos (Barkley e Brown, 2008).

Quadro 1 Comparação entre características clínicas do TDAH e do THB (Adaptado de Gleason e Castle, 2012)

	TDAH	Mania/Hipomania
Sobreposição de sintomas	Frequentemente fala em demasia Frequentemente dá respostas precipitadas antes que as perguntas tenham sido completamente formuladas	Mais loquaz do que o habitual/pressão por falar
	Facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa	Distratibilidade
	Dificuldade para manter a atenção Não presta atenção em detalhes/comete erros por omissão	Déficit na atenção sustentada (presente durante a eutimia e pior na mania/hipomania)
	Agita mãos e pés Dificuldade em permanecer sentado Dificuldade em se envolver silenciosamente em atividades de lazer Frequentemente “a mil” ou “a todo vapor”	Agitação psicomotora
	Frequentemente interrompe ou se intromete em assuntos alheios Dificuldade para aguardar a sua vez	Perda da inibição social normal
Características contrastantes	Início na infância: presente antes dos 7 anos	Inicia tipicamente no início da vida adulta
	Sintomas se mantêm ao longo do tempo	Cíclico
Não sobreposição de sintomas	Com frequência evita ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante	Auto-estima inflada ou grandiosidade Aumento da atividade dirigida a objetiva Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo Redução da necessidade de sono Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para experiências dolorosas

1.6 Neuropsicologia e TDAH

No TDAH, estudos em neuropsicologia têm ajudado a compreender a apresentação fenotípica do transtorno, uma vez que dificuldades detectadas no funcionamento neuropsicológico dos indivíduos são particularmente úteis para

sua caracterização. Muitas pesquisas referem um comprometimento neuropsicológico em pacientes com TDAH quando comparados com indivíduos sem o transtorno. Em relação a cognição, resultados de meta-análises demonstraram que pacientes adultos com TDAH apresentam menor capacidade intelectual geral, avaliada pela Escala Weschsler de Inteligência para adultos (WAIS), do que indivíduos sem o transtorno (Bridgett e Walker, 2006; Frazier *et al.*, 2004). Quanto ao desempenho neuropsicológico geral, uma meta-análise que revisou 33 estudos em adultos, verificaram que os déficits encontrados são semelhantes aos observados em crianças, sendo mais proeminentes em atenção, controle inibitório e memória (Hervey *et al.*, 2004). Outra meta-análise realizada por Schoechlin e Engel (2005), incluiu 24 estudos e categorizou 50 testes neuropsicológicos padronizados em 10 domínios com o objetivo de descrever a qualidade e a extensão dos déficits cognitivos dos pacientes com TDAH. Esses estudos somaram um total de 867 pacientes diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-III-R ou DSM-IV e 806 controles. Em oito dos dez domínios avaliados os pacientes com TDAH apresentaram déficits no desempenho neuropsicológico quando comparados a indivíduos sem o transtorno. Os prejuízos mais marcantes foram encontrados na memória verbal, focalização da atenção, sustentação da atenção e na resolução de problemas abstratos que requerem memória de trabalho.

Entre as funções neuropsicológicas influenciadas negativamente pelo TDAH estão incluídas as funções executivas (Sonuga-Barke *et al.*, 2008; Seidman, 2006). Elas abrangem um grupo de atividades sofisticadas que capacitam o indivíduo para a realização de ações voluntárias, independentes, autônomas, auto-organizadas e direcionadas para metas específicas (Lezak,

1995). As funções executivas dependem da integridade funcional de um conjunto de circuitos fronto-corticais, particularmente aqueles associados a estruturas pré-frontais dorsolaterais (Seidman, 2006). Dada a complexidade inerente a essas funções, tem sido sugerida sua decomposição em fatores específicos. Estes fatores incluem a seleção de informação, planejamento, monitoramento da atenção, inibição de respostas e flexibilidade cognitiva (Lezak, 1995). Sabidamente o TDAH está associado a déficits significativos em vários domínios das funções executivas, no entanto, esses déficits não estão presentes em todos os casos e não são suficientes para explicar a neuropsicologia do transtorno (Boonstra *et al.*, 2010; Willcutt *et al.*, 2005).

Um modelo muito utilizado para compreender as relações entre o TDAH e diversas comorbidades ao longo do desenvolvimento é o da desinibição comportamental (Martel *et al.*, 2009; Young *et al.*, 2009). De maneira simplificada, um grupo de indivíduos apresentaria uma deficiência de prever as consequências em longo prazo de seus comportamentos, principalmente quando está envolvida a possibilidade de uma recompensa imediata. Esse prejuízo e outros comportamentos relacionados à impulsividade predisporiam ao TDAH e a outros transtornos subsequentes, como TC e TOD. Estes, por sua vez, dentro do modelo de cascata, poderiam levar a desfechos como abuso de drogas e Transtorno de Personalidade Anti-social (TPAS), além de outros transtornos psiquiátricos. Sob o aspecto neuropsicológico, o substrato para esses transtornos é o déficit no controle inibitório (Young *et al.*, 2009).

Há evidências de que déficits de atenção, hiperatividade e impulsividade podem refletir dificuldades no controle da inibição do comportamento. O modelo híbrido, desenvolvido por Barkley (1997), enfatiza o papel da disfunção

executiva relacionada a um controle inibitório deficiente, resultante de alterações no circuito fronto-estriatal que são responsáveis pelo aumento na impulsividade motora em indivíduos com TDAH. A inibição comportamental pressupõe a capacidade de inibir a resposta predominante a um evento, interromper uma reação padrão ou padrão de reação já em andamento e controlar interferências (Barkley, 1997).

Embora vários déficits neuropsicológicos estejam fortemente associados ao TDAH, pouco se sabe sobre as relações entre eles e a presença de comorbidades. Diferentes autores têm proposto modelos explicativos para o TDAH, mas ainda não há evidências suficientes para a adoção de um deles como base para o entendimento neuropsicológico do transtorno (Boonstra *et al.*, 2010; Willcutt *et al.*, 2005), o que possivelmente está relacionado à presença da heterogeneidade. Nesse sentido, Nikolas e Nigg (2013) apontam para a possibilidade de uma consolidação de múltiplas teorias cognitivas aplicadas a subgrupos clínicos relacionados com comorbidades. Frente a esse cenário, o papel das comorbidades é um dos aspectos que necessita de mais estudos para o esclarecimento da heterogeneidade neuropsicológica do TDAH.

1.6.1 Neuropsicologia do TDAH e THB

Assim como no TDAH, há sólidas evidências demonstrando déficits neuropsicológicos em pacientes com THB. Resultados de meta-análises apontam para alterações cognitivas importantes em pacientes eutímicos com THB quando comparados a indivíduos saudáveis. Os prejuízos são

encontrados especialmente em funções executivas, memória verbal, atenção, aprendizagem verbal e rapidez de processamento, com tamanho de efeito considerado de moderado a grande (Torres *et al.*, 2007; Robinson *et al.*, 2006).

Embora se tenha evidências a respeito do funcionamento neuropsicológico do TDAH e do THB, há uma lacuna na literatura com relação a estudos que avaliem esses transtornos conjuntamente, especialmente em adultos, a fim de uma melhor delimitação do perfil neuropsicológico que corresponde a cada deles. Doyle *et al.* (2005), em um estudo conduzido em pacientes com THB, de dez a dezoito anos, demonstrou que déficits em capacidade de resolver problemas abstratos, na aprendizagem verbal e no controle de interferências estavam associados ao THB e não a comorbidade com TDAH.

Ainda, uma revisão analisou 68 estudos com TDAH e 15 com THB em amostras de crianças, a fim de determinar se existiria um perfil neuropsicológico distinto para cada transtorno. Os resultados apontam para algumas similaridades entre os dois transtornos, como por exemplo, prejuízo em controle inibitório. Entretanto, mais especificamente, déficits em planejamento, controle de interferência e flexibilidade cognitiva foram relacionados ao THB, enquanto prejuízos na memória de trabalho e fluência verbal parecem estar associados ao TDAH (Walshaw *et al.*, 2010).

Como já foi mencionado, o diagnóstico diferencial entre TDAH e THB é um desafio. Entender a neuropsicologia subjacente a estes dois transtornos pode auxiliar na delimitação de possíveis diferenças e conseqüentemente, no processo diagnóstico e no tratamento.

2 REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th. Washington, DC: 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Washington, DC: 1994.
- Applegate, B, *et al.* Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 1211-21.
- Asherson, P; Adamou, M; Bolea, B; Muller, U; Morua, SD; Pitts, M; Thome, J e Young, S. Is ADHD a valid diagnosis in adults? Yes. *BMJ.* 2010; 340: c549.
- Barkley, RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997; 121: 65-94.
- Barkley, RA; Fischer, M; Smallish, L e Fletcher, K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol.* 2002; 111: 279-89.
- Barkley, RA e Brown, TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr.* 2008; 13: 977-84.
- Barkley, RA e Peters, H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord.* 2012; 16: 623-30.
- Biederman, J; Monuteaux, MC; Doyle, AE; Seidman, LJ; Wilens, TE; Ferrero, F; Morgan, CL e Faraone, SV. Impact of executive function deficits and

- attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004; 72: 757-66.
- Biederman, J; Faraone, SV; Spencer, TJ; Mick, E; Monuteaux, MC e 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: 524-40.
- Biederman, J; Petty, CR; Clarke, A; Lomedico, A e Faraone, SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2011; 45: 150-5.
- Bodmer, W e Bonilla, C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet*. 2008; 40: 695-701.
- Boonstra, AM; Kooij, JJ; Oosterlaan, J; Sergeant, JA e Buitelaar, JK. To act or not to act, that's the problem: primarily inhibition difficulties in adult ADHD. *Neuropsychology*. 2010; 24: 209-21.
- Bridgett, DJ e Walker, ME. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess*. 2006; 18: 1-14.
- Brookes, KJ, *et al*. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 74-81.
- Castellanos, FX e Tannock, R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3: 617-28.
- Castells, X; Ramos-Quiroga, JA; Rigau, D; Bosch, R; Nogueira, M; Vidal, X e Casas, M. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit

- hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011; 25: 157-69.
- Conners, CK. Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2002; 6 Suppl 1: S17-30.
- Consoli, A; Bouzamondo, A; Guile, JM; Lechat, P e Cohen, D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007; 52: 323-8.
- Contini, V; Rovaris, DL; Victor, MM; Grevet, EH; Rohde, LA e Bau, CH. Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;
- Cortese, S; Kelly, C; Chabernaud, C; Proal, E; Di Martino, A; Milham, MP e Castellanos, FX. Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 1038-55.
- Cubillo, A; Halari, R; Smith, A; Taylor, E 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: 194-215.
- Curatolo, P; D'Agati, E e Moavero, R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr*. 2010; 36: 79.
- Doyle, AE; Wilens, TE; Kwon, A; Seidman, LJ; Faraone, SV; Fried, R; Swezey, A; Snyder, L e Biederman, J. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 540-8.

- Doyle, R. The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2004; 27: 203-14.
- Faraone, SV; Spencer, T; Aleardi, M; Pagano, C e Biederman, J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 24-9.
- Faraone, SV; Perlis, RH; Doyle, AE; Smoller, JW; Goralnick, JJ; Holmgren, MA e Sklar, P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57: 1313-23.
- Faraone, SV; Biederman, J e Mick, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006; 36: 159-65.
- Faraone, SV e Mick, E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010; 33: 159-80.
- Franke, B, *et al.* The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry.* 2012; 17: 960-87.
- Frazier, TW; Demaree, HA e Youngstrom, EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology.* 2004; 18: 543-55.
- Frodl, T e Skokauskas, N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125: 114-26.
- Garcia, CR, *et al.* The burdened life of adults with ADHD: impairment beyond comorbidity. *Eur Psychiatry.* 2012; 27: 309-13.
- Gaub, M e Carlson, CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 1036-45.

- Gizer, IR; Ficks, C e Waldman, ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009; 126: 51-90.
- Gleason, A e Castle, D. Adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Adv Psychiatr Treat.* 2012; 18: 198-204.
- Graetz, BW; Sawyer, MG e Baghurst, P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44: 159-68.
- Grevet, EH, *et al.* Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 256: 311-9.
- Gusnard, DA; Akbudak, E; Shulman, GL e Raichle, ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 4259-64.
- Hervey, AS; Epstein, JN e Curry, JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology.* 2004; 18: 485-503.
- Hoffmann, H. English Struwwelpeter. Methuen&Co. London: 1948.
- Kahn, RS; Khoury, J; Nichols, WC e Lanphear, BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr.* 2003; 143: 104-10.
- Kaplan, G e Newcorn, JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 99-120, xi.

- Karaahmet, E; Konuk, N; Dalkilic, A; Saracli, O; Atasoy, N; Kurcer, MA e Atik, L. The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients. *Compr Psychiatry*. 2013;
- Kessler, RC, *et al*. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 716-23.
- Kieling, C; Kieling, RR; Rohde, LA; Frick, PJ; Moffitt, T; Nigg, JT; Tannock, R e Castellanos, FX. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 14-6.
- Kieling, R e Rohde, LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012; 9: 1-16.
- Klassen, LJ; Katzman, MA e Chokka, P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010; 124: 1-8.
- Koesters, M; Becker, T; Kilian, R; Fegert, JM e Weinmann, S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2009; 23: 733-44.
- Kooij, SJ, *et al*. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010; 10: 67.
- Lahey, BB, *et al*. Three-year predictive validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in children diagnosed at 4-6 years of age. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 2014-20.
- Lamberg, L. ADHD often undiagnosed in adults: appropriate treatment may benefit work, family, social life. *JAMA*. 2003; 290: 1565-7.

- Landaas, ET; Halmoy, A; Oedegaard, KJ; Fasmer, OB e Haavik, J. The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD. *J Affect Disord.* 2012;
- Lara, C, 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: 46-54.
- Larson, K; Russ, SA; Kahn, RS e Halfon, N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics.* 2011; 127: 462-70.
- Larsson, H; Asherson, P; Chang, Z; Ljung, T; Friedrichs, B; Larsson, JO e Lichtenstein, P. Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a large Swedish population-based study of twins. *Psychol Med.* 2013; 43: 197-207.
- Laucht, M; Skowronek, MH; Becker, K; Schmidt, MH; Esser, G; Schulze, TG e Rietschel, M. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 585-90.
- Levy, F; Hay, DA; McStephen, M; Wood, C e Waldman, I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 737-44.
- Lezak, MD. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 1995.

- Makris, N; Biederman, J; Monuteaux, MC e Seidman, LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci*. 2009; 31: 36-49.
- Martel, MM; Pierce, L; Nigg, JT; Jester, JM; Adams, K; Puttler, LI; Buu, A; Fitzgerald, H e Zucker, RA. Temperament pathways to childhood disruptive behavior and adolescent substance abuse: testing a cascade model. *J Abnorm Child Psychol*. 2009; 37: 363-73.
- Matza, LS; Paramore, C e Prasad, M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005; 3: 5.
- McGough, JJ; Smalley, SL; McCracken, JT; Yang, M; Del'Homme, M; Lynn, DE e Loo, S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1621-7.
- Nakao, T; Radua, J; Rubia, K e Mataix-Cols, D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 1154-63.
- Neuman, RJ; Lobos, E; Reich, W; Henderson, CA; Sun, LW e Todd, RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 1320-8.
- Newcorn, JH. Co-morbidity in adults with ADHD. *CNS Spectr*. 2008; 13: 12-5.
- Nikolas, MA e Nigg, JT. Neuropsychological performance and attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom dimensions. *Neuropsychology*. 2013; 27: 107-20.

- Olfson, M; Marcus, SC; Zhang, HF e Wan, GJ. Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13: 570-7.
- Perugi, G; Ceraudo, G; Vannucchi, G; Rizzato, S; Toni, C e Dell'osso, L. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in Italian bipolar adult patients: A preliminary report. *J Affect Disord.* 2012;
- Polanczyk, G; de Lima, MS; Horta, BL; Biederman, J e Rohde, LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 942-8.
- Purper-Ouakil, D; Ramoz, N; Lepagnol-Bestel, AM; Gorwood, P e Simonneau, M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res.* 2011; 69: 69R-76R.
- Raichle, ME; MacLeod, AM; Snyder, AZ; Powers, WJ; Gusnard, DA e Shulman, GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 676-82.
- Robinson, LJ; Thompson, JM; Gallagher, P; Goswami, U; Young, AH; Ferrier, IN e Moore, PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006; 93: 105-15.
- Rohde, LA; Biederman, J; Busnello, EA; Zimmermann, H; Schmitz, M; Martins, S e Tramontina, S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38: 716-22.
- Rohde, LA. Is there a need to reformulate attention deficit hyperactivity disorder criteria in future nosologic classifications? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008; 17: 405-20, x.

- Roman, T; Rohde, LA e Hutz, MH. A role for neurotransmission and neurodevelopment in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genome Med.* 2009; 1: 107.
- Rosler, M; Fischer, R; Ammer, R; Ose, C e 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: 120-9.
- Scheffer, RE. Concurrent ADHD and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2007; 9: 415-9.
- Schoechlin, C e Engel, RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005; 20: 727-44.
- Schork, NJ; Murray, SS; Frazer, KA e Topol, EJ. Common vs. rare allele hypotheses for complex diseases. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19: 212-9.
- Seidman, LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev.* 2006; 26: 466-85.
- Shaw, M; Hodgkins, P; Caci, H; Young, S; Kahle, J; Woods, AG e Arnold, LE. 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.
- Shaw, P, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 19649-54.
- Simon, V; Czobor, P; Balint, S; Meszaros, A e Bitter, I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009; 194: 204-11.

- Solanto, MV; Marks, DJ; Wasserstein, J; Mitchell, K; Abikoff, H; Alvir, JM e Kofman, MD. Efficacy of meta-cognitive therapy for adult ADHD. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 958-68.
- Sonuga-Barke, EJ e Castellanos, FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31: 977-86.
- Sonuga-Barke, EJ; Sergeant, JA; Nigg, J e Willcutt, E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008; 17: 367-84, ix.
- Spencer, TJ. Neurobiology and genetics of ADHD in adults. *CNS Spectr*. 2008; 13: 5-7.
- Stergiakouli, E 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, G. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902; 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
- Swensen, A; Birnbaum, HG; Ben Hamadi, R; Greenberg, P; Cremieux, PY e Secnik, K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health*. 2004; 35: 346 e1-9.
- Tamam, L; Karakus, G e Ozpoyraz, N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258: 385-93.

- Thapar, A; Cooper, M; Eyre, O e Langley, K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; 54: 3-16.
- Torres, IJ; Boudreau, VG e Yatham, LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007; 17-26.
- Tovo-Rodrigues, L, *et al*. Is there a role for rare variants in DRD4 gene in the susceptibility for ADHD? Searching for an effect of allelic heterogeneity. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 520-6.
- Tripp, G e Wickens, JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57: 579-89.
- Victor, MM, *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: 614-6.
- Vidal-Estrada, R; Bosch-Munso, R; Nogueira-Morais, M; Casas-Brugue, M e Ramos-Quiroga, JA. Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012; 40: 147-54.
- Walshaw, PD; Alloy, LB e Sabb, FW. Executive function in pediatric bipolar disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: in search of distinct phenotypic profiles. *Neuropsychol Rev*. 2010; 20: 103-20.
- Wender, P. Attention-deficit hiperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press, 1995.
- World Health Organization. Classification of Mental and Behavioral Disorders., 10th. Geneva: World Health Organization, 1992.

- Wigal, SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs*. 2009; 23 Suppl 1: 21-31.
- Wilens, TE; Spencer, TJ e Biederman, J. A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2002; 5: 189-202.
- Wilens, TE e Spencer, TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med*. 2010; 122: 97-109.
- Willcutt, EG; Doyle, AE; Nigg, JT; Faraone, SV e Pennington, BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1336-46.
- Wingo, AP e Ghaemi, SN. A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1776-84.
- Wood, DR; Reimherr, FW; Wender, PH e Johnson, GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 1453-60.
- Young, SE; Friedman, NP; Miyake, A; Willcutt, EG; Corley, RP; Haberstick, BC e Hewitt, JK. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *J Abnorm Psychol*. 2009; 118: 117-30.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos em neuropsicologia devem considerar a heterogeneidade clínica do TDAH. Dentro desse contexto, as comorbidades apresentam-se como responsáveis por uma parcela importante dessa heterogeneidade, uma vez que influenciam na apresentação clínica e no curso evolutivo do transtorno, além de serem extremamente prevalentes. Estudos que possibilitem a identificação dos mecanismos neuropsicológicos e sua relação com fatores específicos relacionados à presença de comorbidades podem representar uma importante estratégia para melhor compreensão da apresentação fenotípica do TDAH.

Como já foi mencionado, o diagnóstico diferencial entre o TDAH e comorbidades é frequentemente um desafio na prática clínica. Essa complexidade tem uma interface na neuropsicologia, como demonstrado nas considerações acerca do papel de transtornos psiquiátricos associados sobre o desempenho neuropsicológico em pacientes com TDAH.

Assim, o nosso estudo tem a intenção de avaliar, em um primeiro momento, o papel do TDAH e comorbidades na cognição, atenção e controle inibitório. Posteriormente, pretendemos esclarecer o quanto os déficits de funções executivas, sabidamente atribuídos ao TDAH, podem estar associados à presença da comorbidade com THB.

Na busca de uma melhor compreensão da heterogeneidade neuropsicológica do TDAH e considerando a escassez de estudos nessa área, pretendemos identificar a influência das comorbidades na neuropsicologia do TDAH.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O presente estudo pretende analisar o papel das comorbidades no desempenho neuropsicológico de adultos com TDAH.

4.2 Objetivos Específicos

- Comparar pacientes com TDAH e indivíduos sem TDAH quanto ao perfil neuropsicológico;
- Avaliar o impacto atribuível ao TDAH e comorbidades específicas sobre diferentes variáveis neuropsicológicas;
- Verificar se os déficits em funções executivas, classicamente associados ao TDAH, podem ser influenciados pela presença do THB.

5 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.

6 ARTIGO #1

Cognitive deficits in adults with ADHD go beyond comorbidity effects

Publicado no ***Journal of Attention Disorder*** (Fator de Impacto: 2,447)

Cognitive deficits in adults with ADHD go beyond comorbidity effects

Katiane L. Silva, Paula O. Guimarães-da-Silva, Eugenio H. Grevet, Marcelo M. Victor, Carlos A. I. Salgado, Eduardo S. Vitola, Nina R. Mota, Aline G. Fischer, Verônica Contini, Felipe A. Picon, Rafael G. Karam, Paulo Belmonte-de-Abreu, Luis A. Rohde, Claiton H.D. Bau

ADHD Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Objective: This study addresses if deficits in cognitive, attention and inhibitory control performance in adults with ADHD are better explained by the disorder itself or by comorbid conditions.

Method: Adult patients with ADHD (n=352) and controls (n=94) were evaluated in the ADHD program of a tertiary Hospital. The diagnostic process for ADHD and comorbidities was based on DSM-IV criteria. Stepwise regression analyses evaluated the effect of ADHD, demographics and comorbidities on the scores from WAIS-R, CPT and Stroop color and word tests.

Results: Patients with ADHD of both genders had worse performance on neuropsychological domains, even after adjustment for comorbidities. The presence of comorbid bipolar disorder and specific phobia are associated with more Stroop errors, while patients with generalized anxiety disorder present a longer execution time in Stroop.

Conclusion: Neuropsychological deficits in adults with ADHD go beyond comorbidity. Specific comorbid disorders may influence the neuropsychological functioning in adults with ADHD.

Key words: *ADHD; adults; comorbidity; cognition; attention; inhibitory control.*

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by pervasive symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity. The prevalence is around 5.3% in children and adolescents (Polanczyk et al., 2007) and between 2.5% (Simon, Czobor, Bálint, Mészáros, & Bitter, 2009) and 4.4% in adults (Kessler et al., 2006). The presence of ADHD predicts negative outcomes in several areas of life (Biederman et al., 2006; Garcia et al., 2010; Spencer, Biederman, & Mick, 2007). The vast majority of adults with ADHD (approximately 70%) present at least one lifetime comorbidity (Biederman et al., 1993; Cumyn, French, & Hechtman, 2009; McGough et al., 2005). Several studies have shown that a significant part of the impairment in patients with ADHD might in fact be due to the associated psychiatric disorders (Biederman, 2004; Grevet et al., 2006; Kessler et al., 2006). However, there is also evidence that impairment observed in these patients may be explained by ADHD itself and not only by the effect of comorbidities (Garcia et al., 2010).

ADHD is associated with cognitive impairment, in both children (Berlin, Bohlin, Nyberg, & Janols, 2004; Biederman et al., 2004; Lambek et al., 2010) and adults (Adler, 2010; Seidman, 2006). ADHD-related neuropsychological deficits interfere in academic, social and professional functioning (Rapport et al., 2001; Seidman et al., 1998). The most well investigated neuropsychological variable showing differences between patients with ADHD and controls is IQ. Different meta-analyses have consistently shown a slightly lower IQ in adult patients (Bridgett & Walker, 2006; Hervey, Epstein, & Curry, 2004; Schoechlin & Engel, 2005). In addition, ADHD in adults has been associated with executive dysfunctions (Bálint, Czobor, Mészáros, Simon, & Bitter, 2008; McLean, 2009).

In this regard, Boonstra, Kooij, Oosterlaan, Sergeant & Buitelaar (2010) suggested that ADHD in adults may be mainly a disorder of inhibition.

A remaining question is whether impairment is associated with ADHD after common comorbid conditions have been controlled. While some neuropsychological (Murphy, Barkley, & Bush, 2001; Nigg et al., 2005) and clinical (Garcia et al., 2010) studies suggest impairment beyond comorbidity, there is a lack of studies reporting specifically how comorbid disorders impact in different neuropsychological domains in the context of ADHD.

The aim of this study is to address the extent to which ADHD itself and each comorbid psychiatric disorder impact on the cognitive, attention and inhibitory control performance in adults. This is also one of the few investigations of the neuropsychological functioning in adults with ADHD performed outside Europe and United States.

Method

Subjects

The ADHD sample included 352 adults that were recruited in the ADHD outpatient Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The inclusion criteria were: a) Native-Brazilian of European descent; b) age 18 years or older and c) fulfillment of DSM-IV diagnostic criteria for ADHD (American Psychiatric Association, 1994), both currently and during childhood. The exclusion criteria were: a) evidence of clinically significant neurological diseases (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma, multiple sclerosis); b) current or past history of psychosis and c) intelligence quotient (IQ) ≤ 70 .

The control sample was composed of 94 blood donors recruited at the blood bank of the same hospital. These individuals were matched to cases in relation to socioeconomic and education levels, gender, and ethnicity. The exclusion criteria for controls were the same used for the patients and the fulfillment of DSM-IV ADHD diagnosis. A more detailed characterization of the samples of patients and controls is found in Table 1. All subjects (patients and controls) signed an informed consent approved by the Ethics Committee of the HCPA.

Diagnostic procedures

The psychiatric profile of the ADHD sample was assessed as described elsewhere (Fisher et al., 2007; Grevet et al., 2006; Karam et al., 2009). The control sample underwent the same protocol. Briefly, the presence of ADHD and comorbidities diagnoses were evaluated through the following semi-structured interviews: (1) K-SADS-E (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version), adapted to adults as described in Grevet et al. 2006 and Karam et al. 2009, for ADHD and ODD; (2) SCID-IV-R (Structured Clinical Interview for DSM-IV) for the Axis I psychiatric comorbidities, and (3) M.I.N.I (Mini-international Psychiatric Interview) for the diagnoses of antisocial personality disorder. A comprehensive protocol assessing sociodemographic data and medical history was also applied for all subjects enrolled in this study.

Neuropsychological Assessment

The neuropsychological performance of both patient and control samples were assessed by trained psychologists. Approximately 20% of patients were under methylphenidate treatment for ADHD and were asked to abstain from the medication for 48 hr before undergoing this evaluation.

The Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS-R) were used to evaluate the cognitive performance. The WAIS-R is used essentially to evaluate personal strategies for problem solution and specific cognitive deficits (Wechsler, 1981). We estimated Full-Scale IQ from the Vocabulary and Block Design subtests of the WAIS-R. These two subtests are frequently used for an IQ estimate, because their estimate of IQ correlates at 0.90 with Full-Scale IQ based on all of the subtests (Brooker & Cyr, 1986).

The Continuous Performance Test (CPT) is a clinic-based measure of sustained attention and vigilance. The basic paradigm of a CPT involves selective attention or vigilance for an infrequently occurring stimulus. We used the version developed by Conner's (1992).

The Stroop Color and Word Test measures selective attention, distractibility and response inhibition (Golden, 1978).

Statistical Analysis

The multiple regression analyses included a stepwise forward selection procedure to select covariates to include in the model. For all neuropsychological measures, we tested for gender by diagnostic status interactions. This analysis was performed in order to verify if there are gender

differences in the neuropsychological deficits in adults with ADHD. The potential covariates analysed were age, gender, years of schooling, and the following lifetime comorbidities (with a frequency of at least 10% among patients with ADHD): nicotine dependence, other substance use disorders, major depressive disorder, bipolar disorder, generalized anxiety disorder, and social and specific phobias. The covariates were kept in the model considering an entry probability of 0.05 and a removal probability of 0.10. All tests were 2-tailed and significance level was set at 0.05. The analyses were performed with the SPSS statistic software, version 16.

Results

Table 1 includes the average values of each neuropsychological variable in patients with ADHD and controls, as well as information on covariates kept in the forward stepwise linear regression model. The effect of ADHD on neuropsychological variables is similar in men and women (no interaction term presented significant *p* values). For this reason, results are presented combining both genders. The detailed descriptive statistics and regression outputs for each neuropsychological variable are available upon request.

WAIS-R

ADHD diagnosis had a significant effect on the vocabulary ($t=3.08$, $p=0.002$) and block design ($t=3.76$, $p<0.001$) subtests, and in the estimated IQ ($t=4.58$, $p<0.001$) after adjustments. None of the comorbidities had a significant impact on the relationship between ADHD diagnosis and WAIS-R measures.

The covariates that remained in the final model were age and sex (block design and estimated IQ) and years of schooling (all measures).

Continuous Performance Test

After adjustments, the performance in all CPT measures was worse in patients with ADHD ($t=3.12$, $p=0.002$ for correct detection, $t=-2.48$, $p=0.014$ for commission errors and $t=-3.45$, $p=0.001$ for omission errors). Age and sex were kept in all regression models, while years of schooling was also kept in the final regression models for commission and omission errors.

Stroop Color Test

The scores on color (error $t=-3.59$, $p<0.001$ and time -4.51 , $p<0.001$), color-word (time $t=-4.62$, $p<0.001$) and interference ($t=-5.45$, $p<0.001$) revealed worse profiles attributable to ADHD after adjustments. The demographic characteristic kept in all regression models for Stroop measures was years of schooling. Age was associated with interference and color and color-word time scores. The presence of bipolar disorder had a significant impact on word, color and color-word error scores. Specific phobia impacted color-word error scores, and generalized anxiety disorder was associated with a prolonged color-word execution time.

Discussion

Our findings confirm previous studies that showed cognitive, attention and inhibitory control deficits in adults with ADHD when compared with controls. The specific tests used in our studies correspond substantially with those used

in previous literature. Although such deficits are partly influenced by associated comorbid psychiatric disorders and demographic characteristics, a major influence is due to ADHD itself. Supporting this finding, most of the significant differences in WAIS-R, CPT and Stroop dimensions are not attributable to psychiatric comorbidity. These findings are in line with other evidences supporting the validity of the diagnosis of ADHD in adults (Miller et al., 2007).

On the other hand, some Stroop measures were influenced by psychiatric comorbidity, notably bipolar disorder, specific phobia and generalized anxiety disorder. The fact that patients with comorbid bipolar disorder and specific phobia made more errors might be related to the emotional instability and impulsivity features present in these disorders (Strakowski et al., 2010). These results imply that at least a significant proportion of neuropsychological characteristics of patients with ADHD are not specific to ADHD, but shared with other comorbid disorders that may intensify specific deficits.

The emerging consensus is that ADHD is a neuropsychologically heterogeneous disorder with different patterns of impairments (Doyle, 2006; Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010). This complex scenario has significant implications for future research. On one hand, the neuropsychological deficits in patients with ADHD may be at least in part related to demographic characteristics and other disorders that need to be recognized. The fact that most adult patients with ADHD have comorbid psychiatric disorders should be considered in the design of studies on the neuropsychology of ADHD. On the other hand, neuropsychological studies in other psychiatric disorders should include ADHD as a potential confounder. Since ADHD in

adults is a frequently underdiagnosed disorder, it is possible that part of the neuropsychological deficits associated to other psychiatric disorders may be due to undiagnosed ADHD.

The interpretation of these findings should be conceived in the context of some limitations. We applied a small battery of cognitive, attention and inhibitory control measures that certainly do not capture all neuropsychological deficits of patients with ADHD. Unfortunately, the increasing number of models and measures published in the literature make difficult the comparability of findings. The decision on which measure to include may indeed have significant influences in the results obtained in any neuropsychological study. The relevance of this topic certainly implies the need for collaborative efforts to increase the convergence of findings. In addition, our sample is from a specialized ADHD center in a tertiary hospital. So, our findings might not be representative of ADHD in non-referred samples.

The results of this study have therefore two main implications: On one hand, there are neuropsychological features of ADHD that go beyond comorbidity (for IQ and CPT, comorbidities did not even show a measurable impact). On the other hand, different comorbidities have some specific effects on the neuropsychological functioning of patients with ADHD. Neuropsychological dimensions may thus help to go beyond the limits of the psychiatric diagnoses of ADHD and comorbidities, helping to understand the impact of maladaptive dimensions in the patient's psychosocial adjustment to the environment.

References

- Adler L.A. (2010). Monitoring adults with ADHD: a focus on executive and behavioral function. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), e18.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth edition. Washington (DC): American Psychiatric Association.
- Bálint S., Czobor P., Mészáros A., Simon V., & Bitter I. (2008). Neuropsychological impairments in adult attention deficit hyperactivity disorder: a literature review. *Psychiatr Hung*, 23(5), 324-335.
- Berlin L., Bohlin G., Nyberg L., & Janols L.O. (2004). How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? *Child Neuropsychology*, 10(1), 1-13.
- Biederman J., Monuteaux M.C., Doyle A.E., Seidman L.J., Wilens T.E., Ferrero F., Morgan C.L., & Faraone S.V. (2004). Impact of executive function deficits and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 757-766.
- Biederman J., Monuteaux M.C., Mick E., Spencer T., Wilens T.E., Silva J.M., Snyder L.E., & Faraone S.V. (2006). Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 36(2), 67-79.
- Biederman J. (2004). Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (Suppl. 3), 3-7.
- Biederman J., Faraone S.V., Spencer T., Wilens T., Norman D., Lapey K.A., Mick E., Lehman B.K., & Doyle A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1792-1798.
- Boonstra A.M., Kooij J.J., Oosterlaan J., Sergeant J.A., & Buitelaar J.K. (2010). To act or not to act, that's the problem: primarily inhibition difficulties in adult ADHD. *Neuropsychology*, 24(2), 209-221.
- Bridgett D.J., & Walker M.E. (2006). Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychological Assessment*, 18(1), 1-14.
- Brooker, B.H., & Cyr J.J. (1986). Tables for clinicians to use to convert WAIS-R short forms. *Journal of Clinical Psychology*, 42, 983-986.
- Conners', C.K. (1992). *Conners' Continuous Performance Test Computer Program 2.0*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Inc.

Cumyn L., French L., & Hechtman L. (2009). Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 54(10), 673-683.

Doyle AE. (2006). Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(Suppl. 8), 21-26.

Fischer A.G., Bau C.H., Grevet E.H., Salgado C.A., Victor M.M., Kalil K.L., Sousa N.O., Garcia C.R., & Belmonte-de-Abreu P. (2007). The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 41(12), 991–996.

Garcia C.R., Bau C.H., Silva K.L., Callegari-Jacques S.M., Salgado C.A., Fischer A.G., Victor M.M., Sousa N.O., Karam R.G., Rohde L.A., Belmonte-de-Abreu P., & Grevet E.H. (2010). The burdened life of adults with ADHD: Impairment beyond comorbidity. *European Psychiatry*. [Epub ahead of print]

Golden, CJ (1978). *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Woodale, IL: Stoelting Company.

Grevet E.H., Bau C.H., Salgado C.A., Fischer A.G., Kalil K., Victor M.M., Garcia C.R., Sousa N.O., Rohde L.A., & Belmonte-de-Abreu P. (2006). Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(5), 311–319.

Hervey A.S., Epstein J.N., & Curry J.F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18(3), 485-503.

Karam R.G., Bau C.H., Salgado C.A., Kalil K.L., Victor M.M., Sousa N.O., Vitola E.S., Picon F.A., Zeni G.D., Rohde L.A., Belmonte-de-Abreu P, & Grevet E.H. (2009). Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. *Journal of Psychiatric Research*, 43(7), 697–701.

Kessler R.C., Adler L., Barkley R., Biederman J., Conners C.K., Demler O., Faraone S.V., Greenhill L.L., Howes M.J., Secnik K., Spencer T., Ustun T.B., Walters E.E., & Zaslavsky A.M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716-723.

Lambek R., Tannock R., Dalsgaard S., Trillingsgaard A., Damm D., & Thomsen PH. (2010). Executive Dysfunction in School-Age Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. [Epub ahead of print]

McGough J.J., Smalley S.L., McCracken J.T., Yang M., Del'Homme M., Lynn D.E., & Loo S. (2005). Psychiatric comorbidity in

adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1621-1627.

McLean A., Dowson J., Toone B., Young S., Bazanis E., Robbins T.W., & Sahakian B.J. (2004). Characteristic neurocognitive profile associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*, 34(4), 681-692.

Miller T.W., Nigg J.T., & Faraone S.V. (2007). Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(3), 519-528.

Murphy K.R., Barkley R.A., & Bush T. (2001). Executive functioning and olfactory identification in young adults with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(2), 211-220.

Nigg J.T., Stavro G., Ettenhofer M., Hambrick D.Z., Miller T., & Henderson J.M. (2005).

Executive functions and ADHD in adults: evidence for selective effects on ADHD symptom domains. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 706-717.

Polanczyk G., Lima M.S., Horta B.L., Biederman J., & Rohde L.A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.

Rapport L.J., Van Voorhis A., Tzelepis A., & Friedman S.R. (2001) Executive functioning in adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical Neuropsychologist*, 15(4), 479-491.

Schoechlin C., & Engel R.R. (2005). Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 727-744.

Seidman L.J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 466-485.

Seidman L.J., Biederman J., Weber W., Hatch M., & Faraone S.V. (1998). Neuropsychological function in adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 44(4), 260-268.

Simon V., Czobor P., Bálint S., Mészáros A., & Bitter I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211.

Sonuga-Barke E., Bitsakou P., & Thompson M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4): 345-355.

Spencer T.J., Biederman J., & Mick E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambulatory Pediatrics*, 7(Suppl. 1), 73–81.

Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, Kotwal R, Arndt S. (2010). Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3): 285-297.

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

ARTIGO #2

Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with ADHD?

Submetido ao ***Journal of Bipolar Disorder*** (Fator de Impacto: 5,289)

Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with ADHD?

Katiane L. Silva¹, Diego L. Rovaris², Paula O. Guimarães-da-Silva¹, Eugenio H. Grevet¹, Marcelo M. Victor¹, Carlos A. I. Salgado¹, Eduardo S. Vitola¹, Verônica Contini^{2,3}, Guilherme Bertuzzi², Felipe A. Picon^{1,3}, Rafael G. Karam¹, Paulo Belmonte-de-Abreu¹, Luis A. Rohde^{1,3}, Claiton H. D. Bau²

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

²Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil

Running title: Executive function deficits in ADHD/BD

Word count: 3.892

Corresponding Author

Dr. Claiton H. D. Bau, Departamento de Genética,
Instituto de Biociências, UFRGS, CEP: 91501-970
Porto Alegre, RS, Brazil.

Caixa Postal: 15053.

Telephone: (5551) 3308-6718; Fax: (5551) 3308-7311.

Email: claiton.bau@ufrgs.br.

Abstract

Objective: The frequent comorbidity between Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Bipolar Disorder (BD) makes a challenge disentangling specific impairments of each disorder in adulthood. Their functional impairments seem to be mediated by Executive Function (EF) deficits. However, little is known about the extent to each EF deficit might be disorder specific or explained by the comorbidity. The aim of the present study is to address for the first time if comorbid BD could account for a significant share of executive function deficits as measured by Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with ADHD.

Methods: Adult patients with ADHD and healthy subjects were evaluated in the ADHD program of a University hospital, and diagnoses were based on DSM-IV criteria. WCST scores were compared by MANCOVA among three groups: ADHD with BD (n = 51), ADHD without BD (n = 278) and healthy subjects (n = 91).

Results: ADHD patients with comorbid BD when compared to patients without BD and healthy subjects evidenced lower scores in total correct answers ($p = 0.003$), and higher scores in total errors ($p = 0.004$), non-perseverative errors ($p = 0.002$) and completed less categories ($p = 0.009$). Patients with ADHD without BD did not differ from healthy subjects.

Conclusions: WCST impairments among patients with ADHD seem to be in a large fraction attributable to comorbid BD. Although other EF deficits as in the inhibitory control domain have been demonstrated to accompany ADHD, the present findings suggest that set shifting deficits are strongly related to comorbid BD.

Keywords: Executive function, WCST, ADHD, BD.

Introduction

Executive functions (EF) constitute a group of neuropsychological abilities considered to be critically important for complex human behavior (1). These functions are part of the core of cognitive capacities involved in problem solving. Executive functioning deficits are seen in various psychiatric disorders from schizophrenia to post-traumatic stress disorder (2). These deficits impact on the capacity of the individual for planning and executing activities according to his/her own expectations. Consequently, they determine important suffering for affected individuals.

However, the evaluation of such functions is complex and has a history of conflicting findings and interpretations in the literature. For example, in the description of maniac-depressive psychosis, Kraepelin suggested that these patients had no cognitive decline, as compared to those with dementia praecox (3). Nowadays, it is absolutely clear through meta-analytic neuropsychological studies that Bipolar Disorder (BD) presents a significant cognitive decline (4, 5). The Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was included in most of these studies as a measure of EF providing moderate to large effect size in bipolar disorder (4, 5).

Symptoms overlap between BD and Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) makes differential diagnosis a complex clinical task (6). It is noteworthy that up to 20% of adults diagnosed with ADHD meet criteria for BD (Kessler et al., 2006). In addition, there is evidence that ADHD and BD could share common pathophysiological links (7, 8). Thus, understanding the role of EF deficits in both disorders is imperative.

The specificity and universality of EF deficits in ADHD have been questioned (9, 10) as well as their etiologic primacy in this disorder (11). Few studies have addressed simultaneously the role of EF deficits in both ADHD and BD. Doyle reported EF deficits in youth with BD and suggested that such deficits are not explained by comorbid ADHD (12). Addressing the extent to which neuropsychological deficits among adults with ADHD could be accounted by comorbid disorders, Silva et al. (13) verified that both BD and ADHD have independent effects on Stroop word, color, and color-word error scores, which are measures of the inhibitory control domain of EF.

The complex neuropsychology scenario in the ADHD-BD comorbidity has a counterpart on studies focused on ADHD. While some studies have found EF deficits in these patients (14, 15, 16), others failed to do so (17, 18, 19). A possible reason is the fact that few studies have considered the role of comorbidities including BD. On the other hand, independent meta-analyses have consistently shown that EF deficits in BD impact response inhibition, set-shifting and problem solving domains (4, 5).

The aim of the present study is to address for the first time if comorbid BD could account for a significant share of executive function deficits as measured by Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with ADHD.

Methods

Subjects

The ADHD sample included 329 adults that were recruited in the ADHD outpatient Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from March 2003 to July 2011. The inclusion criteria were: a) Native-Brazilian of

European descent; b) age 18 years or older and fulfillment of DSM-IV diagnostic criteria for ADHD (20), both currently and during childhood. The exclusion criteria were: a) evidence of clinically significant neurological diseases (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma, multiple sclerosis); b) current or past history of psychosis and c) intelligence quotient (IQ) \leq 70.

The healthy subjects sample was composed of 91 blood donors recruited at the blood bank of the same hospital. These individuals were matched to patients in relation to socioeconomic and education levels, gender, and ethnicity (Table 1). The exclusion criteria for healthy subjects were the same used for the patients and the fulfillment of DSM-IV ADHD diagnosis. All subjects signed an informed consent approved by the Ethics Committee of the HCPA.

Diagnostic procedures

The psychiatric profile of the ADHD sample was assessed as described elsewhere (13, 21). The healthy subjects underwent the same protocol. Briefly, the presence of ADHD and comorbidities diagnoses were evaluated through the following semi-structured interviews: (1) K-SADS-E (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version), adapted for adults (22, 23), for assessing ADHD and ODD; (2) SCID-IV-R (Structured Clinical Interview for DSM-IV) for Axis I psychiatric comorbidities, and (3) M.I.N.I (Mini-international Psychiatric Interview) for the diagnoses of antisocial personality disorder. A comprehensive protocol assessing socio-demographic data and medical history was also applied for all subjects enrolled in this study.

The diagnosis of BD was based on the respective items of SCID-IV-R. We did not distinguish between BD diagnoses of types I or II and given the

small sample size of each individual category (details available upon request). This procedure has also been applied in the study of Doyle (12), making our data comparable. Similarly to previous studies (12, 24), subjects were clinically stabilized, when necessary, with medication such that they were able to do the test.

Executive Function Assessment

The neuropsychological performance of both patients and healthy subjects samples were assessed by trained psychologists. Approximately 20% of patients were under methylphenidate treatment for ADHD and were asked to abstain from the medication for 48 hours before undergoing this evaluation.

The Wisconsin Card Sorting Test (WCST) is widely used and is a well-established measure of executive function (25) and is considered the gold standard for neuropsychological assessment of EF (26). The computerized version was applied in this study (25). In its conventional form, the WCST consists of four key cards and 128 response cards with geometric figures that vary according to three perceptual dimensions (color, form, or number). The task requires subjects to find the correct classification principle by trial and error and examiner feedback. Once the subject chooses the correct rule, they must maintain this sorting principle (or set) across changing stimulus conditions while ignoring the other – now irrelevant – stimulus dimensions (27).

Statistical Analysis

The WCST scores were compared by multivariate analysis of covariance (MANCOVA) among three groups: ADHD with BD (n = 51), ADHD without BD (n = 278) and healthy subjects (n = 91). Potential confounders (comorbidities, age, gender, schooling, income and SNAP scores) were evaluated and included

in the linear general model when associated with the WCST and BD using a flexible statistical definition ($p < 0.2$) (28). Based on these analyses, only age met the definition and was included as a covariate. It is noteworthy that none of the comorbid psychiatric disorders (except BD) was associated with WCST scores. All statistical tests were two-tailed and the significance level was set at 0.05.

Results

The detailed description of demographic characteristics and lifetime comorbidities of patients with ADHD with and without BD and healthy subjects is presented in Table 1. There were no between-group differences in relation to gender, education, income, marital and job status, but the healthy subjects group presented a slightly younger average age ($p = 0.027$) and lower rates of school failure ($p = 0.001$) when compared to ADHD with or without BD. Regarding comorbidities, healthy subjects had lower rates of nicotine dependence ($p = 0.001$), generalized anxiety disorder ($p = 0.009$) and antisocial personality disorder ($p = 0.001$) than subjects with ADHD. Patients with ADHD and BD had higher rates of antisocial personality disorder ($p = 0.001$) and substance use disorders ($p = 0.001$) than those without BD or healthy subjects.

The WCST analyses are presented in Table 2. Patients with ADHD with comorbid BD when compared to patients without BD and healthy subjects evidenced lower scores in total correct answers ($p = 0.003$). They also presented higher scores in total errors ($p = 0.004$), non-perseverative errors ($p = 0.002$) and completed less categories ($p = 0.009$). There were no significant differences in perseverative responses ($p = 0.361$) and perseverative errors ($p =$

0.189). Patients with ADHD without BD did not differ from healthy subjects in any WCST measure. No additional comorbid psychiatric disorder impacted WCST scores.

Discussion

The results of this study suggest that WCST impairments among patients with ADHD may be in a large fraction attributable to comorbid BD. Indeed, patients with ADHD without BD did not differ from healthy subjects. The neuropsychological evaluation of executive functions in ADHD should thus consider the presence or absence of comorbid BD. These frequently comorbid disorders have specific EF impairments that demand proper evaluation to be distinguished, since there is evidence that EF deficits imply poorer psychosocial functioning (4).

Although ADHD is frequently associated with comorbidities, few studies have addressed the possibility that neuropsychological deficits in ADHD might be attributable to comorbid disorders. Most available evidence is derived from the analyses of each disorder separately, instead of considering confounding effects. A review of studies in this topic pointed to similarities between BD and ADHD in their neuropsychological function (29). In contrast, subtle differences in various areas of EF emerge as specific to each disorder. There is evidence that impairments in interference control, planning, and set-shifting are more specific to BD, while impairments in verbal and spatial working memory and phonemic verbal fluency are closely related to ADHD (30). It is noteworthy that functions measured by WCST are indeed related to the impairments that are strongly implicated in BD.

We have previously reported that BD and ADHD had significant and independent effects on Stroop color test measures of the EF inhibitory control domain (13). The present findings suggest that WCST deficits may be largely dependent on BD rather than ADHD. They agree with the results of Doyle (12) in the sense that abstract problem-solving and set-shifting deficits are essentially attributable to BD instead of ADHD. They are also in line with previous evidence that WCST performance was strongly related to set-shifting (Miyake et al., 2000). Overall, our current and previous findings (13) on the ADHD-BD comorbidity point to a scenario where ADHD is mostly associated to inhibitory control impairments, while BD to set shifting problems.

Our results should be considered in light of methodological limitations. Subjects were adequately stabilized, when necessary, such that they were able to do the test. Approximately 50% of patients were using psychopharmacologic treatment for BD. However, WCST in these subjects did not differ to those of patients with BD without current treatment ($p > 0.6$ for all WCST variables). False positives due to multiple comparisons are always an issue, but we controlled the rate of experimental error by analyzing all WCST scores simultaneously by MANCOVA. Moreover, multivariate analysis is indicated for dependent variables with at least some level of intercorrelation, such as WCST scores.

In this study focused on the ADHD-BD comorbidity, we confirm and extend previous reports suggesting that the set-shifting impairment evidenced by WCST is better explained by BD than by ADHD. Understanding the specific impairments attributable to ADHD or BD might improve differential diagnosis and lead to new studies on the development of appropriate interventions.

Acknowledgements

Thanks are due to Aline Fischer, Christiane Garcia, Nyvia Sousa, Nina Mota, Rafael Giordani, Evelise Polina and Lucas Azeredo for helping in sample collection of ADHD patients and healthy subjects. This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS-PRONEX), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and FAPERGS/DECIT/SCTIE/MS/PPSUS.

Disclosures

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Dr. Rohde was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire in the last 3 years (less than US\$ 10,000 per year and reflecting less than 5% of his gross income per year). He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part of two child psychiatric meetings from Novartis and Janssen-Cilag. 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 3 years: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. Dr. Belmonte-de-Abreu is on the speaker's bureau or is a consultant for Janssen-Cilag and Bristol-Myers Squibb. Dr. Grevet was on the speaker's bureau or is a consultant for Novartis, Janssen-Cilag, and Shire. All other authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Biederman J, Petty CR, Wozniak J, et al. Impact of executive function deficits in youth with bipolar I disorder: a controlled study. *Psychiatry Res* 2011; 186: p. 58-64.
2. Hosenbocus S, Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: p. 223-9.
3. Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. 1921, Edinburgh: E.&S. Livingstone.
4. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: p. 105-15.
5. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 17-26.
6. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 124: p. 1-8.
7. Landaas ET, Halmoy A, Oedegaard KJ, et al. The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD. *J Affect Disord* 2012.
8. Hegerl U, Himmerich H, Engmann B, et al. Mania and attention-deficit/hyperactivity disorder: common symptomatology, common pathophysiology and common treatment? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: p. 1-7.

9. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006; 36: p. 167-79.
10. Sonuga-Barke EJ, Dalen L, Remington B. Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: p. 1335-42.
11. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, et al. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: p. 117-23.
12. Doyle AE, Wilens TE, Kwon A, et al. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: p. 540-8.
13. Silva KL, Guimaraes-da-Silva PO, Grevet EH, et al. Cognitive Deficits in Adults With ADHD Go Beyond Comorbidity Effects. *J Atten Disord* 2012. Feb 17. [Epub ahead of print]
14. Gansler DA, Fucetola R, Kregel M, et al. Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: p. 776-81.
15. Nigg JT, Stavro G, Ettenhofer M, et al. Executive functions and ADHD in adults: evidence for selective effects on ADHD symptom domains. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: p. 706-17.
16. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57: p. 1336-46.

17. Schoechlin C, Engel RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: p. 727-44.
18. Johnson DE, Epstein JN, Waid LR, et al. Neuropsychological performance deficits in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 2001; 16: p. 587-604.
19. Seidman LJ, Biederman J, Weber W, et al. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: p. 260-8.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. 1994, Washington, DC.
21. 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: p. 311-9.
22. Grevet EH, Bau CH, 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: p. 307-10.
23. Karam RG, Bau CH, Salgado CA, et al. Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res* 2009; 43: p. 697-701.
24. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: p. 385-93.
25. Heaton KR, Chelune, GJ, Talley, JL, Kay, GG, Curtiss, G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. 1993, Odessa, FL.

26. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System. 2001, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
27. Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn* 2009; 71: p. 437-51.
28. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993; 138: p. 923-36.
29. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003; 73: p. 211-21.
30. Walshaw PD, Alloy LB, Sabb FW. Executive function in pediatric bipolar disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: in search of distinct phenotypic profiles. *Neuropsychol Rev* 2010; 20: p. 103-20.

Table 1 - Demographic characteristics and lifetime comorbidities of the ADHD patients with BD and without BD and healthy subjects

	Healthy subjects (n = 91)	ADHD without BD (n = 278)	ADHD with BD (n = 51)	p-value
		Mean (SD)		
Education (years)	14.0 (2.8)	13.8 (3.7)	13.6 (2.7)	0.657
Age	30.1 (9.4)	33.2 (11.1)	34.1 (9.7)	0.027 ^c
Income (minimum wages/month) ^a	12.4(12.1)	11.3 (9.8)	9.6 (7.9)	0.480
		n (%)		
Gender (% male)	43 (47.3)	140 (50.4)	26 (51.0)	0.862
Divorced	8 (8.8)	34 (12.2)	9 (17.6)	0.300
Unemployed	6 (6.6)	22 (7.9)	6 (11.8)	0.525
School failure	27 (29.7)	175 (62.9)	36 (70.6)	<0.001 ^d
		n (%)		
Nicotine dependence	18 (19.8)	114 (41.0)	27 (52.3)	<0.001 ^d
Panic disorder	4 (4.4)	15 (5.4)	6 (11.8)	0.181
Social phobia	8 (8.8)	48 (17.3)	6 (11.8)	0.119
Generalized anxiety disorder	7 (7.7)	56 (20.2)	13 (25.5)	0.009 ^d
Antisocial personality disorder	0 (0.0)	11 (3.9)	9 (17.6)	<0.001 ^{e,f}
Substance use disorders [□]	3 (3.3)	35 (12.6)	16 (31.4)	<0.001 ^f

^aNumber of monthly minimum wages (multiples of the equivalent to ~310 US dollars); [□]Includes alcohol and drug abuse and dependence;

Residual analyses: ^cThe healthy subjects group differs from the ADHD with BD ($p = 0.05$); ^dThe healthy subjects group differs from the other groups ($p < 0.01$); ^eThe healthy subjects group differs from the other groups ($p < 0.05$); ^fThe ADHD with BD group differs from the other groups ($p < 0.01$).

Table 2 – Bipolar depressive disorder and other comorbidities in relation to WCST scores

	TC	P	TE	P	PR	P	NPE	P	PE	P	CC ^d	P
Bipolar disorder^{a,b,c,d,e}												
Yes (n = 51)	86.1 (18.2)		41.9 (18.2)		21.1 (9.3)		22.2 (13.8)		19.7 (7.9)		5.3 (2.7)	
No (n = 278)	93.7 (16.4)	0.003	34.3 (16.4)	0.004	18.9 (10.4)	0.361	16.7 (9.4)	0.002	17.3 (8.7)	0.189	6.4 (2.6)	0.009
Healthy subjects (n = 91)	94.3 (17.0)		33.6 (17.0)		19.0 (10.1)		16.3 (9.9)		17.4 (8.5)		6.7 (2.8)	
Others comorbid disorders^f												
Major depressive disorder												
Yes (n = 124)	92.7 (17.4)	0.899	35.5 (17.6)	0.990	19.4 (11.6)	0.861	17.7 (9.2)	0.884	17.7 (9.6)	0.993	6.2 (2.7)	0.945
No (n = 205)	92.4 (16.5)		35.5 (16.4)		19.2 (9.4)		17.8 (11.1)		17.7 (7.9)		6.2 (2.6)	
Generalized anxiety disorder												
Yes (n = 69)	92.8 (17.2)	0.889	35.2 (17.2)	0.879	18.9 (11.4)	0.741	17.8 (9.5)	0.938	17.3 (9.6)	0.711	6.2 (2.7)	0.949
No (n = 260)	92.5 (16.8)		35.6 (17.8)		19.4 (9.9)		17.7 (10.6)		17.8 (8.3)		6.2 (2.7)	
Panic disorder												
Yes (n = 21)	90.9 (18.8)	0.651	37.1 (18.8)	0.656	20.0 (11.8)	0.739	18.9 (13.8)	0.620	18.1 (9.7)	0.817	6.2 (2.9)	0.886
No (n = 308)	92.6 (16.7)		35.4 (16.7)		19.2 (10.2)		17.7 (10.1)		17.6 (8.5)		6.2 (2.7)	
Social phobia												
Yes (n = 54)	92.3 (19.1)	0.923	35.7 (19.1)	0.933	19.5 (11.5)	0.873	18.0 (11.4)	0.847	17.6 (9.7)	0.953	6.4 (2.8)	0.572
No (n = 275)	92.6 (16.4)		35.5 (16.4)		19.2 (10.1)		17.7 (10.2)		17.7 (8.4)		6.2 (2.6)	
Specific phobia												
Yes (n = 40)	92.7 (18.1)	0.934	35.3 (18.1)	0.926	19.8 (11.8)	0.719	17.4 (11.6)	0.786	17.9 (9.5)	0.891	6.6 (2.7)	0.233
No (n = 289)	92.5 (16.7)		35.5 (16.7)		19.2 (10.1)		17.8 (10.2)		17.7 (8.5)		6.2 (2.7)	
Substance use disorders ^g												
Yes (n = 51)	92.8 (15.5)	0.881	35.2 (15.5)	0.872	18.9 (9.2)	0.766	18.0 (10.1)	0.875	17.1 (7.6)	0.615	6.4 (2.3)	0.832
No (n = 278)	92.5 (17.1)		35.4 (17.1)		19.4 (10.5)		17.7 (10.5)		17.8 (8.8)		6.2 (2.7)	
Nicotine dependence												
Yes (n = 140)	92.2 (16.4)	0.773	35.8 (16.4)	0.790	19.4 (10.1)	0.777	17.9 (10.6)	0.822	17.8 (8.5)	0.743	6.2 (2.6)	0.688
No (n = 189)	92.8 (17.2)		35.3 (17.2)		19.1 (10.4)		17.6 (10.2)		17.5 (8.7)		6.3 (2.7)	
Antisocial personality disorder												
Yes (n = 21)	92.0 (16.1)	0.872	36.0 (16.1)	0.877	18.1 (10.4)	0.621	19.4 (11.4)	0.470	16.6 (8.7)	0.587	5.9 (2.8)	0.543
No (n = 308)	92.6 (16.9)		35.4 (16.9)		19.3 (10.2)		17.7 (10.3)		17.7 (8.5)		6.3 (2.7)	

TC Total Correct, **TE** Total Errors, **PR** Perseverative Responses, **NPE** Non-perseverative Responses, **PE** Perseverative Errors, **CC** Categories Completed; Data are expressed as mean (standard deviation); ^aAge was a covariate; ^bThe average values in the healthy subjects group did not differ at $p < 0.05$ in relation to ADHD and comorbidities except BD; ^cThe ADHD with BP group differs from the other groups in the Tukey test following MANCOVA ($p < 0.05$; TC, TE, NPE and CC); ^dNonparametric tests for NPE and CC (p -values < 0.01); ^eStudent t and Mann-Whitney tests; ^fIncludes alcohol and drug abuse and dependence.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A heterogeneidade fenotípica do TDAH tem sido um desafio tanto para a investigação científica quanto para a prática clínica, tendo em vista a complexidade que confere ao transtorno. Dentre os aspectos que contribuem para essa heterogeneidade destacam-se as comorbidades, pela alta prevalência e pelos prejuízos que acarretam. Os avanços da neuropsicologia têm contribuído significativamente para o entendimento dos transtornos mentais, incluindo o TDAH. Entretanto, ainda existe uma lacuna no que diz respeito ao estudo do impacto das comorbidades no desempenho neuropsicológico. Muitos trabalhos têm sido realizados no intuito de compreender a neuropsicologia de cada transtorno individualmente, mas raramente eles são estudados de forma integrada e simultânea.

Nesse contexto, a presente tese teve como finalidade auxiliar na construção de um entendimento da neuropsicologia de um transtorno relevante considerando sua heterogeneidade. Os dois artigos aqui apresentados têm em comum a intenção de investigar o papel das comorbidades no desempenho neuropsicológico de adultos com TDAH, a fim de esclarecer quais déficits estão associados diretamente ao transtorno e quais são devido à presença de comorbidades.

O primeiro estudo avaliou cognição, atenção e controle inibitório em pacientes adultos com TDAH, considerando a presença de comorbidades. Por um lado, prejuízos neuropsicológicos foram diretamente associados ao TDAH, pois as comorbidades não estavam associadas a déficits no quociente de inteligência (QI) estimado e no *Continuous Performance Task* (CPT); por outro, no Teste Stroop, comorbidades com THB, Ansiedade Generalizada e Fobia

Específica influenciaram o desempenho dos pacientes. Portanto, concluímos que os prejuízos neuropsicológicos avaliados vão além da presença de comorbidades, embora alguns déficits sejam parcialmente influenciados por estas.

O segundo estudo avaliou especificamente o subgrupo de pacientes com TDAH e THB. Considerando a relevância clínica dessa comorbidade e com o objetivo de esclarecer o papel de cada um dos transtornos no que diz respeito ao funcionamento executivo, analisamos o desempenho desses pacientes no Teste de Seleção de Cartas de Wisconsin. Os resultados demonstraram que os déficits encontrados nas funções executivas, mais especificamente no domínio de flexibilidade cognitiva, estão associados à presença da comorbidade com THB. Não foram encontradas diferenças entre pacientes com TDAH sem THB e grupo controle, o que demonstra o papel determinante do THB nos prejuízos estudados.

Em conjunto, os achados desses artigos apontam para a hipótese de que déficits em atenção e QI estimado estão associados diretamente ao TDAH. Em relação às funções executivas, os prejuízos no domínio de controle inibitório estão relacionados não só ao TDAH, mas também sofrem a influência de comorbidades com THB, Ansiedade Generalizada e Fobia Específica. Mais especificamente, o estudo da comorbidade entre TDAH e THB aponta para a influência direta do THB em flexibilidade cognitiva, um subcomponente das funções executivas. Dessa forma, de acordo com nossos achados, as comorbidades tem um papel relevante na heterogeneidade neuropsicológica do TDAH e devem ser incluídas nos estudos nessa área.

Nossos resultados não permitem conclusões definitivas sobre o papel das comorbidades na neuropsicologia do TDAH e apresentam algumas

limitações. Os testes neuropsicológicos utilizados provavelmente não capturam todos os déficits apresentados pelos pacientes e, por se tratar de uma amostra clínica, os nossos resultados não podem ser extrapolados para amostras populacionais de TDAH. Esses achados iniciais devem servir de base para estudos confirmatórios a fim de solidificar esse campo do conhecimento. Nesse sentido, o seguimento dos nossos estudos com uma nova bateria de testes neuropsicológicos e as perspectivas de trabalhos que integrem neuropsicologia, genética e neuroimagem poderão contribuir para a ampliação desses resultados.

Apesar do desenvolvimento crescente da neuropsicologia nos últimos anos, ainda existem lacunas no que diz respeito a estudos que integrem neuropsicologia, genética e neuroimagem dos transtornos mentais e sua relação com a terapêutica, tanto farmacológica quanto psicoterápica. A pesquisa em neuropsicologia, associada à genética, pode auxiliar na melhor caracterização do TDAH, a partir da busca de endofenótipos, para que se possa diminuir o hiato entre genes e diagnóstico. Em neuroimagem, estudos que investiguem a relação entre déficits neuropsicológicos e alterações neuroanatômicas muito têm a contribuir para esclarecimentos sobre a etiologia e desenvolvimento do TDAH.

O conhecimento acerca dos prejuízos específicos de cada transtorno e sua repercussão no comportamento, integrado ao desenvolvimento das neurociências, pode ser de grande valia para o processo diagnóstico, diagnóstico diferencial e intervenção terapêutica. Existem poucos estudos sobre a relação entre déficits neuropsicológicos e resposta ao tratamento. Avanços nessa área seriam fundamentais, uma vez que prejuízos cognitivos podem influenciar na resposta ao tratamento e exigem manejo e estratégias

terapêuticas diferenciadas. Ainda, a produção desse conhecimento serviria de base para o desenvolvimento de programas de reabilitação neuropsicológica, campo com potencial de desenvolvimento promissor.

O trabalho de investigação científica em neuropsicologia é fundamental na medida em que auxilia no entendimento dos transtornos mentais e, assim, serve de base para o atendimento clínico individualizado. O objetivo das pesquisas nessa área deve ser a busca por marcadores específicos que possam delimitar fronteiras entre os transtornos mentais, a partir da identificação da relação entre os prejuízos neuropsicológicos e os sintomas dos transtornos. Nesse sentido, a utilização da neuropsicologia no entendimento da fisiopatologia do TDAH, considerando sua heterogeneidade, tem extrema relevância e pode auxiliar no processo diagnóstico e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais efetivas. Com isso, teremos contribuído para que pacientes que sofrem as consequências negativas desse transtorno, que vão da infância à idade adulta, possam receber tratamento adequado e alcancem melhor qualidade de vida, que é, ao final, o nosso objetivo maior.

8 ANEXOS

ANEXO 1 Critérios diagnósticos do DSM-IV para o TDAH

ANEXO 2 Critérios diagnósticos da CID-10 para o Transtorno Hiperativo

ANEXO 3 K-SADS – Questionário para diagnóstico baseado no DSM-IV

ANEXO 4 SNAP-IV – Escala de gravidade de sintomas de TDAH

ANEXO 5 Escalas auto-aplicadas de Barkley

ANEXO 6 Termo de Consentimento – Pacientes com TDAH

ANEXO 7 Aprovação Comitê de Ética – Pacientes com TDAH

ANEXO 8 Termo de Consentimento – Grupo Controle

ANEXO 9 Aprovação Comitê de Ética – Grupo Controle

ANEXO 1 Critérios diagnósticos do DSM-IV para o TDAH

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

A. Tanto (1) ou (2)

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

Desatenção:

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade

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

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

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

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

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

Codificar com base no tipo:

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

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

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

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

ANEXO 2 Critérios diagnósticos da CID-10 para o Transtorno Hipercinético

F 90 - TRANSTORNOS HIPERCINÉTICOS (WHO, 1992)

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

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

(1) com frequência falha em prestar atenção em detalhes ou comete erros por descuido em trabalhos escolares, atividades laborais ou outras;

(2) com frequência falha em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas

(3) com frequência parece não ouvir o que lhe está sendo dito;

(4) com frequência falha em seguir instruções a termo ou em concluir trabalhos escolares, afazeres ou obrigações no local de trabalho (não decorrente de oposição nem de falha em entender instruções);

(5) tem, com frequência, comprometimento na organização de tarefas e atividades;

(6) com frequência evita ou desgosta intensamente de tarefas tais como deveres escolares, que exigem manutenção de esforço mental;

(7) com frequência perde coisas necessárias para certas tarefas ou atividades, tais como anotações escolares,

lápiz, livros, brinquedos ou ferramentas;

(8) é, com frequência, facilmente distraído por estímulos externos; com frequência se esquece de coisas no curso das atividades diárias.

G2. Hiperatividade. Pelo menos três dos seguintes sintomas de hiperatividade têm persistido por pelo menos

seis meses, em um grau que é mal-adaptativo e inconsistente como nível evolutivo da criança:

(1) com frequência mexe desassossegadamente as mãos ou os pés ou se contorce no assento;

(2) levanta do lugar na sala de aula ou em outras situações nas quais é esperado que permaneça sentado;

(3) com frequência corre excessivamente de lá para cá ou sobe nos objetos em situações nas quais isso é inapropriado (em adolescentes ou adultos, apenas sentimentos de inquietação podem estar presentes);

(4) é com frequência indevidamente barulhento em brincadeiras ou tem dificuldade de se ocupar tranquilamente em atividades de lazer;

(5) exibe um padrão persistente de atividade motora excessiva que não é substancialmente modificado por contexto ou demandas sociais.

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

(1) com frequência responde sem pensar, antes que as questões tenham sido completadas;

(2) com frequência falha em esperar em ordem ou aguardar sua vez em jogos ou situações de grupo;

(3) com frequência interrompe ou se impõe aos outros (por ex., intromete-se nas conversas ou jogos alheios);

(4) com frequência fala excessivamente sem o devido respeito às restrições sociais.

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

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

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

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

ANEXO 3 K-SADS – Questionário para diagnóstico baseado no DSM-IV

ATUAL

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?

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

Você comete erros banais por falta de atenção?

0) Ausente 1) Presente

A2. DIFICULDADE EM MANTER A ATENÇÃO (FOCO)

Você tem dificuldades em manter a atenção?

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

0) Ausente 1) Presente

A3. PARECE NÃO OUVIR

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

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

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

A4. NÃO SEGUE AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não segue as instruções que lhe são dadas?

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

0) Ausente 1) Presente

A5. DIFICULDADES DE SE ORGANIZAR

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

0) Ausente 1) Presente

A6. EVITAÇÃO OU DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

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

0) Ausente 1) Presente

A7. FREQÜENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

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

0) Ausente 1) Presente

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distrai facilmente por estímulos externos?

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

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

0) Ausente 1) Presente

A9. MUITAS VEZES ESQUECE

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

0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?

Você freqüentemente se contorce na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

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

0) Ausente 1) Presente

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

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

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

0) Ausente 1) Presente

B4. DIFICULDADES DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

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

0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARA RESPOSTAS

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

0) Ausente 1) Presente

B6. DIFICULDADES DE ESPERAR SUA VEZ

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

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

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. COLÉGIO OU FACULDADE

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

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

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

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

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

0) Ausente 1) Presente

Outros Exemplos de Contextos

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

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

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

0) Ausentes 1) Presentes OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

3) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

PASSADO

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você freqüentemente não conseguia prestar atenção aos detalhes?

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

0) Ausente 1) Presente

A2. DIFICULDADES DE MANTER A ATENÇÃO

Você tinha dificuldades em manter a atenção?

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

0) Ausente 1) Presente

A3. PARECIA NÃO OUVIR

Você freqüentemente parecia não escutar o que lhe estavam dizendo?

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

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

0) Ausente 1) Presente

A4. NÃO SEGUIA AS INSTRUÇÕES

Você freqüentemente não seguia as instruções que lhe eram dadas?

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

0) Ausente 1) Presente

A5. DIFICULDADES DE ORGANIZAÇÃO

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

0) Ausente 1) Presente

A6. EVITAVA OU TINHA UM DESAGRADO PROFUNDO POR TAREFAS MENTAIS

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

0) Ausente 1) Presente

A7. FREQUENTEMENTE PERDIA OU ESTRAVIAVA COISAS

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

0) Ausente 1) Presente

A8. FACILMENTE DISTRAÍDO

Você se distraía facilmente por estímulos externos?

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

0) Ausente 1) Presente

A9. MUITAS VEZES ESQUECIA

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

0) Ausente 1) Presente

B) HIPERATIVIDADE/IMPULSIVIDADE

HIPERATIVIDADE

B1. IRREQUIETO

Você freqüentemente ficava remexendo com suas mãos ou pés?

Você freqüentemente se contorcia na sua cadeira?

0) Ausente 1) Presente

B2. DIFICULDADES EM PERMANECER SENTADO

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

0) Ausente 1) Presente

B3. HIPERATIVIDADE/INQUIETAÇÃO

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

0) Ausente 1) Presente

B4. DIFICULDADE DE REALIZAR ATIVIDADES DE LAZER CALMAMENTE

Você tinha dificuldade de brincar calmamente?

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

0) Ausente 1) Presente

IMPULSIVIDADE

B5. DISPARAVA RESPOSTAS

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

0) Ausente 1) Presente

B6. DIFICULDADE DE ESPERAR SUA VEZ

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

0) Ausente 1) Presente

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

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

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPIA OU SE INTROMETIA MUITAS VEZES

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

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. ESCOLA

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

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

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

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

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

0) Ausente 1) Presente

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1) Idade de início até os 12 anos de idade;

0) Ausentes 1) Presentes

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

0) Ausentes 1) Presentes

OU/E

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

0) Ausentes 1) Presentes

4) prejuízo em dois ou mais contextos;

0) Ausentes 1) Presentes

Diagnóstico TDAH

0) Ausente 1) Sublimiar 2) Presente

Diagnóstico Subtipo

1) Desatento 2) Hiperativo 3) Combinado

ANEXO 4 SNAP-IV – Escala de gravidade de sintomas de TDAH

Nome do Paciente: _____ Número: _____

Para cada item escolha a coluna que melhor descreve você:

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

ANEXO 5 Escalas auto-aplicadas de Barkley

Escala de sintomas atuais Questionário pessoal

Nome _____ Número _____ Data ____/____/____

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

Itens	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Não consigo dar a devida atenção a detalhes ou cometo enganos por descuidos no meu trabalho	0	1	2	3
2. Sou inquieto com as mãos, os pés ou quando sentado	0	1	2	3
3. Tenho dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer	0	1	2	3
4. Levanto-me de minha cadeira em situações em que se espera que fique sentado	0	1	2	3
5. Não presto atenção quando se dirigem a mim	0	1	2	3
6. Sinto-me inquieto	0	1	2	3
7. Não sigo instruções e não concluo tarefas	0	1	2	3
8. Tenho dificuldade em me envolver em atividades de lazer em silêncio	0	1	2	3
9. Tenho dificuldade em organizar atividades e tarefas	0	1	2	3
10. Sinto-me "ligado na tomada" ou "movido a jato"	0	1	2	3
11. Evito, não gosto, ou reluto em fazer trabalhos que exigem esforço mental prolongado	0	1	2	3
12. Falo demais	0	1	2	3
13. Perco coisas necessárias para tarefas e atividades	0	1	2	3
14. Respondo perguntas antes que sejam completadas	0	1	2	3
15. Distraio-me facilmente	0	1	2	3
16. Tenho dificuldade em esperar a minha vez	0	1	2	3
17. Sou esquecido nas atividades cotidianas	0	1	2	3
18. Interrompo os outros e sou intrometido	0	1	2	3

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

Em que extensão estes problemas que você acabou de assinalar interferem em sua capacidade nas seguintes áreas:

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

Instruções: circule o número que melhor descreve seu comportamento nos últimos 6 meses.

Comportamentos	Nunca ou raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Perco as estribeiras	0	1	2	3
2. Discutir	0	1	2	3
3. Sou desafiador ou me recuso a seguir regras	0	1	2	3
4. Deliberadamente irritado os outros	0	1	2	3
5. Culpo aos outros pelos meus erros ou maus comportamentos	0	1	2	3
6. Os outros Irritam-me facilmente	0	1	2	3
7. Sou irritado e ressentido	0	1	2	3
8. Sou rancoroso ou vingativo	0	1	2	3

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

Nome _____ Data ___/___/___

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

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

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

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

Instruções: circule o número que melhor descreve seu comportamento quando você tinha de 5 a 12 anos

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

Escala de sintomas atuais

Questionário preenchido por familiar ou pessoa íntima

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

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

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

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

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

Instruções: circule o número que melhor descreve o comportamento
do paciente nos últimos 6 meses

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

Escala de sintomas na infância (5 a 12 anos)

Questionário preenchido por familiar ou pessoa íntima

Nome _____ Data ___/___/___

Identificação do informante _____

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

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

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

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

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

Instruções: circule o número que melhor descreve o comportamento

quando o paciente tinha de 5 a 12 anos

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

Instruções: Por favor, indique se o paciente apresentava alguma das seguintes características
entre os 5 e 18 anos

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

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 7 Aprovação Comitê de Ética – Pacientes com TDAH



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 Reverbel da Silveira
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Voluntário n.º

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Informação sobre o estudo do transtorno de déficit de atenção e
hiperatividade em adultos (TDAH)

Prezado(a) Senhor(a):

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

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

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

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

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

Esta avaliação será mantida sob absoluto sigilo.

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

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

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

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

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

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

Dr. Claiton Henrique Dotto Bau (3308-6718)

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

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

Dr. Eduardo Vitola (3594-1153 e 91056254)

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

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

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

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

ANEXO 9 Aprovação Comitê de Ética – Grupo Controle



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

Pesquisador Responsável:
PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

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

TCLE GRUPO CONTROLE

Data da Versão:
28/12/2007

Este documento referente ao projeto acima foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 02 de janeiro de 2008.

Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA