

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



TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÕES ENTRE TRANSTORNOS INTERNALIZANTES E
EXTERNALIZANTES COM TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS**

Carlos Alberto Iglesias Salgado

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Coorientador: Prof. Dr. Eugenio Horácio Grevet

Porto Alegre, fevereiro de 2020.

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



TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÕES ENTRE TRANSTORNOS INTERNALIZANTES E
EXTERNALIZANTES COM TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS**

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

Carlos Alberto Iglesias Salgado

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

Coorientador: Prof. Dr. Eugenio Horácio Grevet

Porto Alegre, fevereiro de 2020.

Salgado, Carlos Alberto Iglesias
ASSOCIAÇÕES ENTRE TRANSTORNOS INTERNALIZANTES E
EXTERNALIZANTES COM TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS
/ Carlos Alberto Iglesias Salgado. -- 2020.
82 f.
Orientador: Claiton Henrique Dotto Bau.

Coorientador: Eugenio Horacio Grevet.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Transtornos por uso de substâncias. 2.
Comorbidades. 3. Externalização e Internalização. 4.
TDAH. I. Bau, Claiton Henrique Dotto, orient. II.
Grevet, Eugenio Horacio, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Sou grato, em primeiríssimo lugar, à FAMED/UFRGS, que, através do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, juntamente com o HCPA, possibilita o desenvolvimento de esforços como a presente Tese.

Agradeço ao Orientador Professor Doutor Claiton Henrique Dotto Bau por ser pessoa imensamente mais relevante do que o possa transparecer neste documento. Orgulho-me de nossa antiga e mui discreta Amizade.

Sou feliz de ter como Coorientador Professor Doutor Eugenio Horacio Grevet, amigo leal, modelo inspirador de perseverança e de disponibilidade, sempre surpreendentes. Muito obrigado!

Aos Membros da Banca Examinadora, Professores Felix Henrique Paim Kessler, Maurício Scopel Hoffmann, Thiago Wendt Viola e Maria Paz Loayza Hidalgo (Suplente) apresento minha admiração pela pronta acolhida da trabalhosa tarefa.

Saliento que apenas um pequeno fragmento deste documento é atribuível ao meu esforço, sendo na verdade, mais um produto do que a Equipe toda do ProDAH-A é capaz de conceber. Sem dúvida, Professor Doutor Diego Rovaris personifica tal capacidade criativa.

Saliento a desmedida relevância de Carla Bicca na minha vida como um todo e também para este esforço. Tem sido, por mais de duas décadas, companheira de venturas e desventuras as mais significativas.

A meus familiares, os vivos e os já passados, minha gratidão pelo simples olhar de admiração que se repete.

Ao Professor Doutor Ellis Busnello, agradeço por sua atitude médica inspiradora de muito o que tem sido minha carreira psiquiátrica.

Aos Amigos da Villa Janus, sou grato pela parceria profícua e desafiadora.

Por fim, agradeço a nossos pacientes, sempre tão generosos.

SUMÁRIO

1.	ABREVIATURAS E SIGLAS	6
2.	RESUMO	7
3.	ABSTRACT	8
4.	INTRODUÇÃO	9
5.	JUSTIFICATIVA	22
6.	OBJETIVOS	23
7.	ARTIGO 1	24
8.	ARTIGO 2	26
9.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
10.	BIBLIOGRAFIA	51
11.	ANEXOS	64

1. ABREVIATURAS E SIGLAS

- CID Classificação internacional de doenças da Organização Mundial da Saúde
- DSM Manual estatístico e classificatório de transtornos mentais da Associação Psiquiátrica Americana
- Ext Externalização ou [Transtorno(s)] Externalizante(s)
- Int Internalização ou [Transtorno(s)] Internalizante(s)
- TC Transtorno de conduta
- TPAS Transtorno da personalidade antissocial
- TDAH Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
- TOD Transtorno opositor-desafiador
- TUA Transtorno(s) por uso de álcool
- TUS Transtorno(s) por uso de substância(s)

2. RESUMO

Há evidências robustas de que os transtornos psiquiátricos externalizantes (Ext) são fortemente associados aos transtornos por uso de substâncias (TUS), porém o papel das comorbidades internalizantes (Int) é complexo e pouco claro, o que pode levar a equívocos em situações envolvendo prevenção ou tratamento de TUS. Assim, esta tese tem como objetivo examinar a natureza das inter-relações entre transtornos Ext, Int e Ext-Int com TUS. No primeiro estudo (Artigo 1), apresentamos uma contribuição para o debate em psiquiatria no sentido de melhor abordar as relações entre Int e TUS. No Artigo 2, verificamos se Int isolado ou associado ao Ext se relaciona com uma frequência mais baixa, neutra ou mais alta de TUS em uma amostra clínica de adultos com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e em uma amostra da população geral. Indivíduos adultos com TDAH (n = 631), diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-5 foram classificados em grupos de acordo com suas comorbidades: (1) TDAH puro; (2) Ext - presença de transtorno oppositor desafiador, transtorno de conduta ou transtorno de personalidade antissocial; (3) Int - presença de transtornos de humor ou ansiedade; e (4) Ext-Int - indivíduos com Ext e Int. O grupo Ext-Int incluiu pacientes com Transtorno Bipolar. Um agrupamento semelhante foi aplicado à amostra da população geral (n = 1849). Na amostra de indivíduos com TDAH, os grupos TDAH puro, Ext e Ext-Int apresentaram frequências comparáveis de TUS, enquanto o grupo Int apresentou uma taxa significativamente mais baixa. Na amostra da população geral, o grupo Ext-Int foi associado a uma maior frequência de TUS. Assim, conclui-se que o diagnóstico de transtornos Int pode ter consequências clínicas muito diferentes na predisposição para SUD, dependendo da presença de Ext. No momento da estimativa de risco de TUS em pacientes Int é importante investigar a presença de características ou diagnósticos Ext.

3. ABSTRACT

There is robust evidence that externalizing psychiatric disorders (Ext) are strongly associated with substance use disorders (SUD), but the role of internalizing comorbidities (Int) is complex and unclear, which could lead to misunderstandings in prevention or treatment of SUD. Thus, this Thesis aims to examine the nature of the interrelationships between Ext, Int and Ext-Int disorders with TUS. In the first study (Article 1), we presented a contribution to the psychiatric debate on the relationship between Int and TUS. Article 2 checked whether Int alone or associated with Ext relates to a lower, neutral or higher frequency of SUD in a clinical sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and in general population sample. Adult individuals with ADHD (n = 631) diagnosed with the DSM-5 criteria were classified into groups according to their comorbidities: (1) pure ADHD; (2) Ext - presence of oppositional defiant disorder, conduct disorder or antisocial personality disorder; (3) Int - presence of mood or anxiety disorders; and (4) Ext-Int - individuals with Ext and Int. The Ext-Int group included patients with Bipolar Disorder. A similar grouping was applied to the general population sample (n = 1849). In ADHD sample, pure ADHD, Ext and Ext-Int groups had similar frequencies of SUD, while the Int group had a significantly lower rate. In the general population sample, the Ext-Int group was associated with a higher frequency of SUD. Thus, we conclude that the diagnosis of Int disorders may present very different clinical consequences in SUD predisposition, depending on the presence of Ext. When estimating the risk of TUS in Int patients, it is important to investigate the presence of Ext characteristics or diagnoses.

4. INTRODUÇÃO

4.1. *Transtornos por uso de substâncias (TUS) no contexto da psiquiatria e de suas classificações*

A presente tese tem como objeto principal de estudo o grupo dos TUS, o qual se constitui em um dos principais problemas mundiais em saúde pública (Nations, 2018). A prevalência dos TUS é modulada por fatores genéticos em interação com ambiente e cultura, estes dois últimos determinando a disponibilidade das substâncias e aceitabilidade de seu uso (Oetting et al. 1998; Sudhinaraset, Wigglesworth, and Takeuchi 2016). Dados mundiais do Escritório para Drogas e Crime da ONU (UNODC, 2019) mostram que 271 milhões de pessoas, ou 5,5% da população global com idades entre 15 e 64 anos, usaram drogas no ano anterior. Dentre estes 5,5%, o estudo estimou que 35 milhões (13%) de pessoas apresentariam TUS, demandando atenção de saúde. A droga ilícita mais utilizada mundialmente é cannabis. Medidas do impacto do uso de substâncias sobre a saúde contribuem para o dimensionamento do problema que elas representam. O estudo *Global Burden of Disease Study* (Nations, 2018) estimou que, globalmente, em 2017, houve 585.000 mortes e 42 milhões de anos de vida “saudável” perdidos como resultado do uso de drogas.

No Brasil, o LENAD II (Levantamento Nacional de Álcool e Drogas) (Ronaldo Laranjeira, 2014), estudo nacional representativo, mostrou que, considerando-se apenas uso na vida, as drogas lícitas, álcool (50%) e tabaco (16,9%) são as mais utilizadas. Seguem-se tranquilizantes prescritos (9,6%), maconha (6,8%), cocaína (3,8%), crack (1,4%) anfetamínicos (1,1%) e

analgésicos (0,8%). A prevalência de dependência de álcool é bastante diferente para homens e mulheres, sendo que 10,5% dos homens e 3,6% das mulheres são dependentes do álcool. Com relação à cannabis, a prevalência de dependentes é de 1,6% no sexo masculino, de 0,2% entre as mulheres e de 0,7% para adolescentes. O estudo também mostra que 37% dos que acusam uso no último ano são dependentes. O pico de prevalência da experimentação de maconha se dá em torno dos 15 anos. O tema é especialmente relevante, pois o uso de qualquer substância por parte de jovens é sempre mais preocupante, tendo em vista a imaturidade cerebral e facilidade de desenvolvimento de TUS (Hall et al., 2016).

Os números da prevalência global de TUS, produzidos pela OMS, sublinham a relevância de tais transtornos. Uma análise de 27 estudos em 25 países revelou que, considerando-se apenas as substâncias ilícitas, a prevalência dos TUS, ao longo da vida foi de 3,5% e de 0,7% no último ano (Degenhardt et al., 2019a). A prevalência dos TUS ao longo da vida seguia a renda de cada país: 0,9% nos países de renda média ou baixa, 2,5% nos países de renda média alta e 4,8% nos países de alta renda. Diferenças significativas na prevalência dos TUS em 12 meses foram encontradas em todos os países. Os TUS mostraram-se mais comuns entre homens do que entre mulheres e mais em jovens do que em idosos. Entre aqueles com TUS e pelo menos uma comorbidade, o início dos TUS foi geralmente precedido pelo outro transtorno mental (Degenhardt et al., 2019a). No tocante à etiologia, de maneira geral os TUS apresentam uma herdabilidade considerável, entre 40 e 80%, dependendo da substância examinada (Jones and Comer, 2015). A herdabilidade é de aproximadamente 50% para os Transtornos por uso de álcool (Verhulst, Neale,

and Kendler 2015) e 36% para Transtornos por uso de nicotina (Bidwell et al. 2016).

4.2. *Transtornos psiquiátricos e suas associações com os TUS*

Os TUS são muito frequentemente associados à ocorrência de outros transtornos psiquiátricos (Kessler 2004; Saddichha et al. 2015). A relativa estabilidade das comorbidades parece decorrer de determinantes genéticos e ambientais compartilhados entre os TUS e suas comorbidades, com implicações significativas para as abordagens preventivas e terapêuticas (Pettinati et al., 2013). No entanto, nem sempre há clareza sobre a natureza desses vários níveis de associação entre diferentes transtornos, por exemplo, se há relações causais entre eles, ou se há apenas associações sem relação de causalidade, ou mesmo se alguns transtornos poderiam ter um efeito protetor, tendo em vista apresentarem em seu fenótipo perfis inibitórios do contato com substâncias de abuso (Colder et al., 2013; Fite et al., 2006). Embora a presente tese tenha um enfoque centrado em interações entre Ext e Int e suas relações com o TUS, é necessária uma breve introdução sobre o desenvolvimento de sistemas classificatórios em transtornos psiquiátricos.

4.2.1. Um histórico sobre nosologia psiquiátrica

Como ocorre nas ciências biológicas em geral, em psicopatologia, comportamentos humanos são observados, identificados, descritos, classificados, agrupados e monitorados quanto à sua frequência e variabilidade.

Tais ações são objeto de permanente revisão e desdobramentos (Kawa and Giordano, 2012; Suris et al., 2016). Esta prática existe desde há muito tempo. Os transtornos mentais e sua etiologia eram objeto de interesse de antigos pensadores como Hipócrates e Galeno (Hippocrates. Galeno and Coxe, 1846; Drabkin 1955). Hipócrates desenvolveu uma teoria dos humores como base etiológica dos transtornos mentais. Com base no modelo de Hipócrates, Galeno organizou uma classificação dimensional de transtornos mentais (Mattern, 2011). Bem mais contemporaneamente, o início do século XX foi marcado por um progresso substancial na qualidade do registro de sintomas e sinais componentes de categorias psicopatológicas. Isto está representado na obra toda de Kräepelin e, em particular em seu livro *Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians* (Kräepelin, E; Diefendorf, 1902). Neste livro texto, Kräepelin sistematiza a Psicopatologia em categorias até hoje referenciais para classificações que se seguiram (Kendler and Engstrom, 2018). Mais especificamente, o momento foi marcado pela descrição de diferentes transtornos (em contraponto a uma perspectiva unitária) tendo por base um referencial biológico em psicopatologia, já esboçado por Hipócrates e Galeno (Drabkin, 1955; Ross and Margolis, 2018). Considerando a evolução moderna da classificação geral dos transtornos mentais, surgiram, nos anos 40, listas de problemas ou sintomas componentes das várias apresentações clínicas ou categorias psiquiátricas (Landis, 1947). Elas contribuíram para a melhor caracterização clínica de categorias e de agrupamentos relacionados a dimensões predominantes. Também avançaram o registro de condições psiquiátricas e de seu prognóstico em relação às opções terapêuticas mais específicas.

A relevância clínica dos TUS, sua classificação e abordagem têm também longa história (Robinson and Adinoff, 2016). De maneira geral, as primeiras tentativas de interpretação do problema envolviam juízos morais relativos à decisão de usar tabaco, álcool, e outras drogas. Resultou que o julgamento social, contrapondo-se à visão de doença, afastava e segue ainda hoje afastando parcela significativa de pacientes da busca por atenção clínica (Crawford and Heather, 1987; Heather, 2017). Assim, a variável social envolvida nos TUS impõe sério desafio às medidas preventivas e terapêuticas.

A evolução dos TUS nas classificações científicas foi marcada, ainda na primeira metade do século XX, pelo conceito de alcoolismo como doença e a descrição de subtipos clínicos publicada por Jellinek (Jellinek, 1945; Kelly, 2018). Mais adiante, a apresentação de sete critérios para descrever a dependência do álcool (Edwards, 1990; Edwards and Gross, 1976) constitui-se na base para um processo continuado de aperfeiçoamento das classificações que segue em pauta (Saunders et al., 2019; Stevens et al., 2019). Assim, a atenção aos pacientes e o registro dos TUS vem sendo consolidado nos sistemas de saúde, apesar dos preconceitos persistentes (Yang et al., 2017).

O DSM (American Psychiatric Association, 2013), em quinta edição, e o Capítulo 6 da CID (World Health Organization, 2018), rumando à 11ª edição, ambos fazem parte desta história. A caracterização fenotípica é um desafio persistente. Merece destaque que o DSM-5 trouxe, na sua evolução, algumas modificações importantes em dois dos principais transtornos abordados nessa

tese, quais sejam o desfecho (TUS) e a amostra alvo (TDAH). Enquanto o DSM-IV identificava duas condições clínicas distintas, abuso e dependência de substância, o DSM-5 une essas duas categorias em uma dimensão, os TUS, classificados como leves, moderados ou graves, dependendo do número de critérios preenchidos. São 11 os critérios possíveis, sendo que de 2 ou 3 sintomas caracteriza-se como leve, de 4 ou 5 como moderado e 6 ou mais critérios presentes, caracterizando condição clínica grave. Mesmo um uso moderado, com menor número de sintomas, passa a ser enquadrado como transtorno, ainda que leve, aumentando a sensibilidade diagnóstica. Ademais, o DSM 5 passou a classificar diagnósticos de abstinência de cannabis e cafeína e excluiu o diagnóstico de dependência de múltiplas substâncias.

No tocante ao TDAH, o DSM 5 reviu a idade de início e o número mínimo de sintomas necessários para esta categoria diagnóstica. A lista de 18 sintomas, sendo 9 de desatenção, 6 de hiperatividade e 3 de impulsividade (estes dois últimos computados conjuntamente) permaneceu a mesma do DSM-IV. O ponto-de-corte para o diagnóstico na infância também permaneceu o mesmo (6 sintomas de desatenção ou 6 sintomas de hiperatividade-impulsividade). Para adultos, passou para 5 sintomas. A lista de sintomas de desatenção e hiperatividade-impulsividade compreende o critério A. Todos estes sintomas, para serem considerados clinicamente significativos, devem estar presentes pelo menos durante 6 meses e serem nitidamente inconsistentes com a idade do indivíduo (ou seja, ser muito mais desatento ou inquieto do que o esperado para uma determinada idade). A necessidade de haver comprometimento em pelo menos duas áreas diferentes (casa e escola, por exemplo), critério C,

permaneceu como antes. A necessidade de haver claro comprometimento na vida acadêmica, social, profissional etc. (critério D), também permaneceu idêntica. O critério E se modificou em relação à DSM-IV. Antes, não era possível fazer o diagnóstico de TDAH caso houvesse um quadro de Autismo, o que agora é possível. Entretanto, permanecem as exigências de os sintomas não ocorrerem exclusivamente durante outro quadro (esquizofrenia, por exemplo) e não serem melhor explicados por outro transtorno (ansiedade e depressão são exemplos). O critério B, idade de início dos sintomas, passou de 7 para 12 anos. Subtipos são agora apresentações: com predomínio de desatenção, com predomínio de hiperatividade-impulsividade e apresentação combinada. Há a opção de TDAH com Remissão Parcial, que deve ser empregado naqueles casos em que houve anteriormente diagnóstico pleno de TDAH (isto é, de acordo com todos os critérios), porém com um menor número de sintomas atuais. Pode-se agora classificar o TDAH em Leve, Moderado e Grave, de acordo com o grau de comprometimento que os sintomas causam na vida do indivíduo (American Psychiatric Association, 2013). O DSM é mais amplamente citado nesta tese por ser o instrumento de classificação e registro em psicopatologia mais utilizado em pesquisa.

4.2.2. Abordagens transdiagnósticas

O termo transdiagnóstico refere-se a mecanismos subjacentes que são relevantes em dada classe de transtornos (Sauer-Zavala et al., 2017). Transdiagnóstico pode ser entendido como a presença, descritivamente falando, de achados comuns a vários transtornos. Um exemplo seria baixa autoestima,

presente em esquizofrenia ou em transtorno do pânico. Por outro lado, há fenômenos ou mecanismos compartilhados e implicados no desenvolvimento de certo conjunto de transtornos. Alteração da imagem corporal, por exemplo, pode estar implicada em vários transtornos alimentares.

O modelo dicotômico transtornos Externalizantes/Externalização (Ext) versus Internalizantes/Internalização (Int), desde a descrição original em uma amostra clínica de crianças (Achenbach, 1966), mantém-se relevante na organização das possíveis categorias clínicas. Constitui-se na base para o crescimento da conceituação transdiagnóstica em psicopatologia (Eaton et al., 2015; Kotov et al., 2017). Tal conceito emergiu desde uma análise fatorial de itens no *Child Behavioral Checklist* (CBCL) (Achenbach, 1966). Desde então, o modelo vem sendo larga e repetidamente usado e validado em variadas culturas e faixas etárias (Achenbach, 2017). Ele contribui para o entendimento dos vínculos nosológicos e etiológicos dentro e entre grupos de transtornos psiquiátricos, no entanto, sem invalidar categorias independentes clinicamente relevantes. Pelo contrário, contribui para a delimitação dos transtornos específicos, ao mesmo tempo que sugere a existência de bases etiológicas compartilhadas e relacionadas com a estabilidade de Ext e Int ao longo da vida (Hatoum et al., 2018).

4.2.3. Transtornos Ext e TUS

Os TUS são compreendidos como um conjunto de transtornos externalizantes. Entre os indivíduos que apresentam TUS, é especialmente frequente a comorbidade com demais condições Ext (Iacono et al., 1999).

Ademais, a relação entre Ext e TUS é amplamente documentada na literatura médica (Sher and Gotham 1999; Krueger et al. 2002; Hasin and Grant 2015; Doom, Vanzomeren-Dohm, and Simpson 2016; Degenhardt et al. 2019). Categorias Ext como Transtorno de Conduta (TC), Transtorno opositor-desafiador (TOD) e Transtorno da Personalidade Antissocial (TPAS) são os mais associados a TUS (Erskine et al., 2016). A ativação comportamental predominante, em oposição à inibição, constitui-se em fator relevante para a produção de TUS (Byrne and Worthy, 2019).

4.2.4. Transtornos Int (associados ou não a Ext) e TUS

Como mencionado no item acima, os TUS são entendidos em si mesmos como externalizantes. Nesse sentido, enquanto a associação entre Ext e TUS é clara, o entendimento da relação entre Int e TUS é bem mais complexo (Hussong et al., 2017). De maneira geral, embora portadores de TUS apresentem uma frequência mais elevada de comorbidades com transtornos Ext, em menor grau o mesmo também ocorre com os Int (Meque et al., 2019). Isto por muito tempo levou pesquisadores a imaginar que a relação com Int poderia ser tão relevante quanto a associação com Ext (Behrendt et al., 2017; Hussong et al., 2011, 2017; Tong et al., 2016). No entanto, um importante motivo para a relação confusa entre Int e TUS parece ser a comorbidade com Ext. Vários estudos que avaliam a presença de Int isolado mostram ou uma ausência de associação significativa com TUS (Farmer et al., 2016; Pedersen et al., 2018) ou mesmo apontam um efeito protetor (Heradstveit et al., 2018). Aprofundando mais esta questão, estudos que avaliam a presença de Int associada ou não a Ext demonstraram

que, enquanto Int isolado teria um efeito protetor, quando associado a Ext, perderia o efeito protetor, associando-se então a uma maior frequência de TUS (Colder et al., 2013; Fite et al., 2006). Por fim, alguns estudos sugerem que para além do efeito mediador de Ext, a combinação Ext-Int poderia estar ainda mais associada com TUS do que o Ext isolado. Nesse sentido, indivíduos com TPAS, em comorbidade com transtornos de ansiedade, apresentam frequência maior dos TUS, quando comparados àqueles com apenas TPAS (Galbraith et al., 2014; Goodwin and Hamilton, 2003). Na mesma linha, adolescentes com transtorno explosivo intermitente, em comorbidade com transtornos de ansiedade, apresentam maior frequência de TUS do que indivíduos sem a comorbidade (Galbraith et al., 2018).

Uma análise de estudos epidemiológicos mostra que aqueles livres de hipótese prévias também demonstram esses padrões para o agrupamento de transtornos psiquiátricos. A análise de classes latentes de transtornos psiquiátricos tem mostrado consistentemente que, ademais de as classes representarem transtornos Ext e Int, há também classes multimórbidas com a presença simultânea de ambos grupos de transtornos (Ext-Int). Um grande estudo com amostras comunitárias, o *National Comorbidity Survey* (Kessler et al., 2005; Kessler and Merikangas, 2004) delimitou 7 classes psicopatológicas. Seguiram-se replicações (Vaidyanathan et al., 2011), propondo cinco classes, enquanto o *Oregon Adolescent Depression Project* mostrava 4 classes (Olinio et al., 2012). Essa tendência a condensar o número de classes latentes preservou a representação das classes Ext e Int, como propostas por Achenbach. Ademais, incluiu o grupo de sobreposição Ext-Int. Uma abordagem hierárquica às classes latentes, no *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*

(Kim and Eaton, 2017), mostrou que diferentes modelos, evidenciando um número variável de classes, sempre incluíam as três classes Ext, Int e Ext-Int.

A relação entre Int e Ext também é expressa na literatura, além dos diagnósticos psiquiátricos em si, também por outros conceitos relativos a dimensões de comportamento que poderiam estar vinculados aos agrupamentos Ext e Int. São exemplos variações de personalidade (Castellanos-Ryan et al., 2016), função executiva *hot and cold* (Groenman et al., 2015), tônus edônico (Zisner and Beauchaine, 2016) e fadiga (Rogers et al., 2017).

Tendo em vista a heterogeneidade de pacientes com TUS, alguns autores organizaram classificações de subtipos ou classes de dependentes químicos que levam em conta os agrupamentos Ext e Int. Estudos relevantes (Babor et al., 1992; Litt et al., 1992) revisaram tentativas relativas aos transtornos pelo uso de álcool, confirmando a versão dicotômica. Por um lado, usuários caracterizados pelo uso precoce e pesado, mostrando história familiar significativa, com evolução rápida para o agravamento. Por outro lado, quadros de início mais tardio, com evolução menos agressiva. Os primeiros seriam muito associados a transtornos de conduta e os mais tardios a transtornos do humor e de ansiedade. O mesmo modelo dicotômico foi aplicado à dependência de cocaína (Ahmadi et al., 2008). Em uma amostra clínica brasileira de alcoolistas (Bau et al., 2001), uma análise de agrupamento apresentou como melhor solução três grupos, em um gradiente de gravidade crescente Int, Ext, Ext-Int.

4.2.4. TDAH, Ext-Int e TUS

O TDAH é marcado pela elevada frequência de associação com outros transtornos psiquiátricos, incluindo TUS até pelo fato de que o transtorno em si já apresenta, além das características Ext expressas pela hiperatividade e impulsividade, também aspectos Int relacionados com desatenção (Jacob et al., 2014). Tal heterogeneidade envolvendo Ext e Int é expressa nas relações entre o TDAH e variações em duas dimensões na personalidade (procura de novidades, uma dimensão Ext, associada à hiperatividade/impulsividade) e evitação de dano (uma dimensão Int, associada à desatenção) (Pinzone et al., 2019; Salgado et al., 2009). Vale destacar que tais dimensões no contexto de TDAH estão relacionadas com a ocorrência de TUS (Nyvia O Sousa et al., 2011). Além disso, uma fração considerável dos portadores de TDAH apresentam comorbidades Ext-Int (Yoshimasu et al., 2012). Ademais, o TDAH acompanha-se de dificuldades na regulação emocional (Hirsch et al., 2018; Shaw et al., 2014) e no controle pré-frontal da tomada de decisões, justificando perfis clínicos comórbidos com TOD, TC, TPAS e TUS (Witkiewitz et al., 2013) caracterizados por desinibição comportamental (N.O. Sousa et al., 2011). Por outro lado, transtornos Int, envolvendo ansiedade e depressão, apresentam, como parte de suas características frequentes, a desatenção (Bernhardt et al., 2019; Eysenck et al., 2007). A Figura 1, adaptada de Yoshimasu et al. (2012), ilustra a ocorrência aumentada de comorbidades Ext, Int em especial a combinação Ext-Int (Yoshimasu et al., 2012).

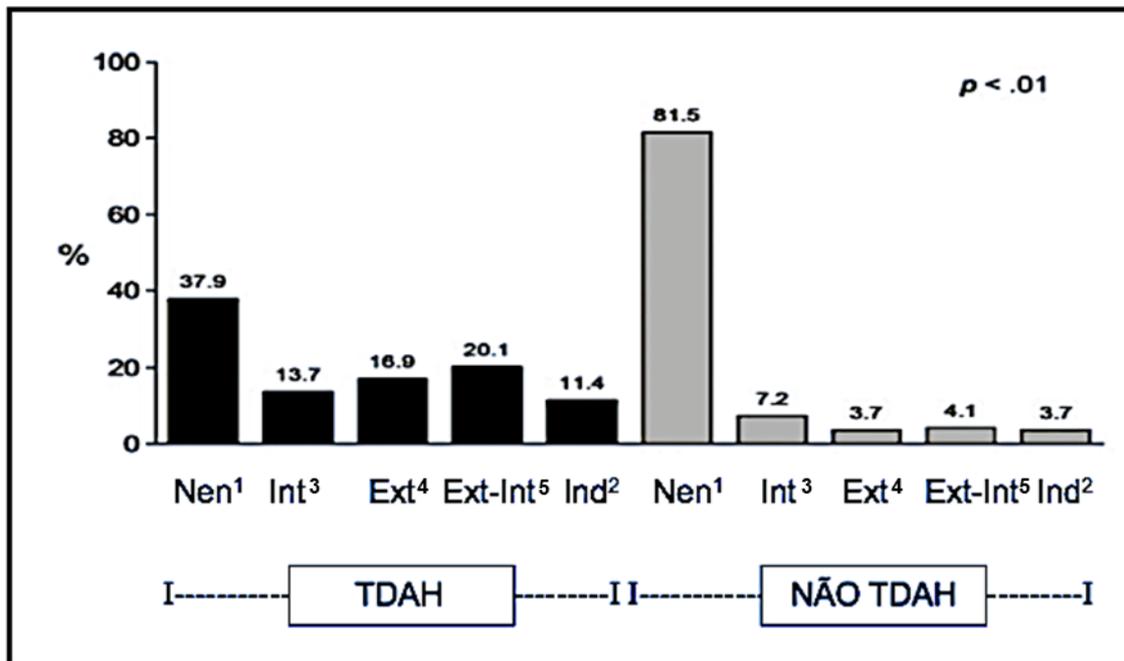


Figura 1 – proporção de transtornos internalizantes, externalizantes e combinados de acordo com a presença de TDAH.

¹Nen – sem comorbidade psiquiátrica. ²Ind – informação insuficiente. ³Int - Internalização. ⁴Ext – Externalização. ⁵Ext-Int – Externalização–Internalização.

Adaptado de Yoshimasu et al. 2012 (Yoshimasu et al., 2012).

5. JUSTIFICATIVA

A oferta de substâncias psicoativas com potencial de abuso tem crescido, impondo um enorme desafio na manutenção da saúde mental (Rhumorbarbe et al., 2019). A grande maioria dos portadores de TUS apresenta-se com alguma comorbidade Ext ou Int significativa. Assim, a identificação precoce tanto de transtornos Ext, quanto Int pode contribuir de forma relevante para a prevenção ou tratamento do TUS. No entanto, a complexidade de tais relações dificulta inferências objetivas. Um exemplo, como mencionado acima, é o papel ainda pouco claro dos transtornos Int na sua associação com TUS, especialmente em amostras clínicas. Nesse contexto, amostras de portadores de TDAH representam um desafio especial, pela elevada frequência de comorbidades dos dois grupos além do próprio TUS. Como mencionado previamente, a interpretação de estudos já publicados permite inferir que Ext modularia o efeito de Int, resultando menor ou maior frequência de TUS, dependendo da comorbidade Ext. No entanto, tais estudos foram realizados principalmente por análises de classes latentes de amostras populacionais sem se ater, como objetivo, a essa questão particular, o que dificultou a atenção dos pesquisadores a esses achados bem como sua aplicação clínica. Assim, decidimos verificar se tais achados se confirmam a partir de agrupamentos a priori dessas categorias transdiagnósticas em amostras de adultos com TDAH e da população geral.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo geral

Examinar as inter-relações entre transtornos Ext, Int e Ext-Int com TUS em amostras de adultos com TDAH e da população geral.

6.2. Objetivos específicos

1 – Contribuir com a literatura em psiquiatria no sentido de melhor abordar as relações entre Int e TUS (Artigo 1).

2 – Verificar em amostras de adultos com TDAH e população geral se os grupos de portadores de Int isolados ou associados a Ext apresentam diferentes associações com TUS (Artigo 2).

7. ARTIGO 1

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

Publicado no *European Child & Adolescent Psychiatry*



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

Carlos Alberto Iglesias Salgado¹ · Diego Luiz Rovaris^{1,2} · Eduardo Schneider Vitola¹ · Eugenio Horacio Grevet¹ · Claiton Henrique Dotto Bau^{1,2}

Received: 13 January 2019 / Accepted: 25 February 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

To the Editor,

Pedersen et al. [1] examined a set of six relevant samples of adolescents from Nordic Countries. The 2212 adolescents answered a questionnaire covering externalizing and internalizing behaviors, neglect, and physical or sexual abuse. They investigated the association between the use of cigarettes, cannabis and alcohol and psychosocial problems in different cultural backgrounds. They found a strong association linking externalizing behaviors and the substance use disorders (SUD) investigated. Internalizing behaviors, on the other hand, were not associated with SUD, except for nicotine use. Overall, the authors based their analyses on a dichotomous perspective for internalization and externalization. A landmark article based on the factor analysis of items on the Child Behavioral Checklist [2] launched this dichotomy. However, afterwards a series of latent class analyses of psychiatric disorders have consistently shown that, in addition to classes representing internalization and externalization disorders, there are also multimorbid classes with the simultaneous presence of both groups of disorders [3–5]. Interestingly, these different models allowing for a variable number of classes included the internalization, externalization and the overlapping classes [6].

Pedersen et al. [1] adjusted the association between internalizing behavior and SUD for the externalizing behavior. However, they did not test for the interaction between externalizing and internalizing behaviors on SUD and did not

verify if there is an association between a group of patients with both clusters of disorders and SUD. The lack of such analyses may have obscured a putative association between the overlap of externalizing and internalizing psychopathology with SUD. Different studies indicated that internalizing disorders are not always protective or neutral in relation to SUD as one might expect in the case of “pure” internalizing problems [7, 8]. Indeed, SUD are common in the multimorbid latent classes comprising overlapping internalization and externalization disorders as reported above. We think that awareness on this issue is relevant since there is now robust literature indicating that diagnosis of internalization disorders may have very different clinical consequences concerning SUD predisposition depending on the presence or not of overlapping with externalizing diagnoses.

Acknowledgements This work was funded by CNPq (Grant no.: 424041/2016-2), CAPES (Grant no.: 001) and FIPE-HCPA (160600).

Funding CNPq Grant 424041/2016-2; CAPES Grant code 001; FIPE-HCPA project 160600.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The author(s) declare the following potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of the present article: Dr. EHG was on the speaker's bureau for Novartis and Shire for the last 3 years. He also received travel awards (air tickets and hotel accommodations) for participating in two psychiatric meetings from Shire and Novartis. All the other authors report no potential conflicts of interest.

References

1. Pedersen MU, Thomsen KR, Heradstveit O et al (2018) Externalizing behavior problems are related to substance use in adolescents across six samples from Nordic countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27:1551–1561. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1148-6>
2. Achenbach TM (1966) The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 80:1–37. <https://doi.org/10.1037/h0093906>
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617–627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
4. Olinio TM, Klein DN, Farmer RF et al (2012) Examination of the structure of psychopathology using latent class analysis. *Compr Psychiatry* 53:323–332. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.05.008>
5. Vaidyanathan U, Patrick CJ, Iacono WG (2011) Patterns of comorbidity among mental disorders: a person-centered approach. *Compr Psychiatry* 52:527–535. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2010.10.006>
6. Kim H, Eaton NR (2017) A hierarchical integration of person-centered comorbidity models: structure, stability, and transition over time. *Clin Psychol Sci* 5:595–612. <https://doi.org/10.1177/2167702617704018>
7. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J (2017) Childhood psychiatric disorders as risk factor for subsequent substance abuse: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:556–569. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.05.004>
8. King SM, Iacono WG, McGue M (2004) Childhood externalizing and internalizing psychopathology in the prediction of early substance use. *Addiction* 99:1548–1559. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00893.x>

Published online: 01 March 2019

Springer

European Child & Adolescent Psychiatry

8. ARTIGO 2

Substance use disorders in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder presenting with externalizing and internalizing comorbidities

Submetido ao *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*

Substance use disorders in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder presenting with externalizing and internalizing comorbidities

Salgado CAI¹, Rovaris DL^{1,2}, Panzenhagen AC¹, Teche SP^{1,3}, Zeni GD^{1,3}, dos Santos-Soares R^{1,3}, Barp GB^{1,3}, Alves-Araújo P^{1,3}, Garcia-Souza L^{1,3}, da Silva BS^{1,4}, Luis A. Rohde^{1,3,5}, Vitola ES^{1,3}, Grevet EH^{1,3}, Bau CHD^{1,4}

1 Adulthood ADHD Outpatient Program (ProDAH), Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; 2 Department of Physiology and Biophysics, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, Brazil; 3 Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; 4 Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; 5 Developmental Psychiatry Program, Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Claiton H.D. Bau

claiton.bau@ufrgs.br

Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Phone number: +55(51)3308-6718

Address: Departamento de Genética, UFRGS

Av. Bento Gonçalves, 9500 - Campus do Vale

Bairro Agronomia

Bloco IV - Prédio 43433 - Sala 207

CEP: 91501-970

Porto Alegre - RS - Brazil

Abstract

Objective: The understanding of which mental disorders may predispose to substance use disorders (SUD) has important implications in prevention and treatment approaches. While it is clear that externalizing psychiatric disorders (Ext) are strongly associated with SUD, the role of internalizing (Int) comorbidities is complex and not as clear. This study aims to verify if Int alone or associated with Ext relates with a lower, neutral, or higher frequency of SUD in a clinical sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and a general population sample. **Methods:** Adult subjects with ADHD (n = 631) diagnosed according to DSM-5 criteria were classified in groups according to their comorbidities: (1) pure ADHD; (2) Ext alone – presence of oppositional defiant disorder, conduct disorder or antisocial personality disorder; (3) Int alone – presence of mood or anxiety disorders; and (4) Ext-Int – individuals with both Ext and Int disorders. The Ext-Int group included patients with Bipolar Disorder. A similar grouping was applied to the general population sample (n = 1849). **Results:** In the sample of subjects with ADHD, the pure ADHD, Ext, and Ext-Int groups presented comparable frequencies of SUD, while the Int group showed a significantly lower rate of SUD. In the general population sample, the Ext-Int group was associated with the highest frequency of SUD. **Conclusion:** The presence of Int disorders may have very different clinical consequences in terms of SUD predisposition depending on the presence of overlapping Ext diagnoses.

Keywords: externalizing, internalizing, SUD, ADHD, comorbidities

Introduction

The co-occurrence of psychiatric disorders is extremely common (Kessler et al., 2012). However, the long-term implications of presenting multiple disorders on the risk of substance use disorders (SUD) are not fully understood (Achenbach et al., 2016; Kingsbury et al., 2019; Lundin et al., 2016). A validated nosological model groups the co-occurring disorders in two broad categories of Externalizing (Ext) and Internalizing (Int) disorders. While depression and anxiety are the prototypical internalizing disorders, conduct and antisocial personality disorders and SUD are among the externalizing ones (Gustavson et al., 2019). This model was originally conceived by examining the pattern of response of the Child Behavioral Checklist items through factor analysis in children (Achenbach, 1966), and afterwards confirmed in samples of adolescents and adults from community and clinical settings in different ethnic groups (Achenbach, 2017).

Individuals with co-occurring disorders from both groups (Ext-Int) are commonly observed (Lilienfeld, 2003). Population-based latent class analyses resulted in models with seven (Ronald C Kessler et al., 2005), five (Vaidyanathan et al., 2011), and four (R C Kessler et al. 2012, Olino et al. 2012) different psychopathological classes. A hierarchical approach to latent class models in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions showed that different models allowing for a variable number of classes always included the Ext, Int, and the multimorbid Ext-Int classes (Kim and Eaton, 2017). Interestingly, these studies converge in the finding that SUD tends to be more frequent in Ext and Ext-Int classes.

In this sense, although there is more robust evidence for the association of externalizing psychiatric disorders with SUD (Sher and Gotham 1999; Krueger et al. 2002; Hasin and Grant 2015; Doom, Vanzomeren-Dohm, and Simpson 2016;

Degenhardt et al. 2019), there is also evidence on the co-occurrence of SUD with internalizing disorders (Hussong *et al.*, 2011, 2017; Tong *et al.*, 2016; Behrendt *et al.*, 2017; Meque *et al.*, 2019). However, the association pattern between internalizing comorbidities and SUD is complex and relatively unclear (Iacono et al. 1999; Erskine et al. 2016; Hussong et al. 2017). On the one hand, several studies evaluating the presence of isolated Int showed a lack of significant association with SUD (Farmer et al., 2016; Pedersen et al., 2018) or even a protective effect (Heradstveit et al., 2018). On the other hand, in line with the idea of a behavioral disinhibition cascade, some studies suggest that the Ext-Int combination could lead to the loss of the protective effect of Int alone (Fite, Colder, and O'Connor 2006; Colder et al. 2013) or be even more strongly associated with SUD than in individuals presenting only Ext disorders (Goodwin and Hamilton 2003; Bari and Robbins, 2013; Galbraith et al. 2014; Galbraith et al. 2018). Considering the fact that all this evidence regarding the differential meaning of Int disorders on SUD depending on the presence of Ext emerged very recently, and is still under discussion (Pedersen et al., 2018; Salgado et al., 2019), there is a need to further replicate this model in different clinical scenarios, since the psychiatric background of the sample may also impact such findings. In this context, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) may provide an informative scenario since it is strongly associated with both Ext and Int (Kessler et al. 2005, Leaberry et al. 2017) and may also be a risk factor for SUD (Elkins, Saunders, Malone, Keyes, McGue, et al., 2018; Elkins, Saunders, Malone, Keyes, Samek, et al., 2018), at least when Ext comorbidities occur (Szobot et al. 2007; Serra-Pinheiro et al. 2013). The relevance and need for a clear understanding of the role of Ext and Int become more clear considering evidence that the focus in these characteristics in high-risk youth is an effective approach for SUD prevention (Newton et al., 2020).

This study aims to compare in a clinical sample of patients with ADHD and individuals from the general population (blood donors) the frequency of SUD among subjects categorized by diagnostic clusters of externalizing or internalizing disorders and their overlap. More specifically, we want to verify if groups of subjects with Int alone or associated with Ext present different frequencies of SUD.

Methods

The ADHD sample comprised 631 (54% males, average age = 33.8) individuals from the adult ADHD POA cohort. Patients were referred to the ADHD outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Subjects were Brazilians (18 years old or older) diagnosed with ADHD by trained psychiatrists.

All psychiatric diagnoses were based on DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013). The ADHD and oppositional defiant disorder (ODD) diagnoses were performed using the Portuguese version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological version (K-SADS-E) (Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, 1995). The evaluation of conduct disorder (CD) and antisocial personality disorder (ASPD) was performed using the Brazilian Portuguese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Amorim, 2000; Sheehan et al., 1998). All other Axis I psychiatric comorbidities were evaluated using the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID-5) (First et al., 2015).

The exclusion criteria were the presence of significant neurological disease affecting cognition (e.g. epilepsy, history of cerebrovascular accidents or degenerative disorders), lifetime history of psychosis, and IQ lower than 70.

The general population sample consisted of 1849 (49.3% males, average age=33.1) replacement blood donors recruited at the blood bank of HCPA. Psychiatric diagnosis was obtained through the screening module of SCID-5 (First et al., 2015) covering anxiety, mood, psychosis, substance use, and eating disorders. ADHD was assessed by the 6-item Adult ADHD Self-Rated Scale Screener (ASRS) (Ronald C. Kessler et al., 2005).

The study was approved by the institutional review board (IRB) of our university hospital (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America, IRB 00000921). All participants signed informed consent.

Individuals were classified as presenting (1) pure ADHD; (2) Ext alone – presence of ODD, CD or ASPD; (3) Int alone – presence of depressive or anxiety disorders; and (4) Ext-Int – individuals with both Ext and Int disorders. Patients with Bipolar Disorder (BD) were included in the Ext-Int group. Analyses without subjects with BD were conducted to rule out any possible bias related to this heterogeneous disorder. SUD diagnosis considered alcohol and illicit drugs. The same classification was applied to the general population sample, with the exception that subjects screened positive for ADHD were included in the Ext group. It might be argued that in the ADHD sample, the Int group would, in fact, be Ext-Int, considering ADHD as an Ext disorder. However, there is recent evidence that ADHD is etiologically closer to a neurodevelopmental than an externalizing disorder (Du Rietz et al., 2020). In this scenario, the samples differ in the neurodevelopmental psychiatric background present in the ADHD sample.

The association between the presence of SUD and the transdiagnostic clusters was tested with the chi-square statistic.

Results

The sample characteristics are given in Table 1. Figure 1 presents the association between SUD and the studied categories in both samples. There were significant associations between the diagnostic categories tested and SUD in the clinical sample of patients with ADHD ($P = 0.0001$) and in the sample from the general population ($P = 7.5 \times 10^{-11}$). In the clinical sample (Figure 1A), the pure ADHD, Ext, and Ext-Int groups presented comparable frequencies of SUD, while the Int group presented a significantly lower rate of SUD. In the general population (Figure 1B), Ext-Int was associated with the highest frequency of SUD. Similar results were observed when subjects presenting with BD were excluded in a secondary analysis (Figure 1C and D).

[Table 1]

[Figure 1]

Discussion

Our findings reinforce previous data from the community (Colder et al., 2013; Fite et al., 2006) and population-based samples (Vaidyanathan et al., 2011) (R C Kessler et al. 2012, Olino et al. 2012) (Kim and Eaton, 2017) showing that the frequency of SUD is higher among subjects in the Ext-Int group than in groups presenting with Int only or without any psychiatric diagnosis. To the best of our knowledge, this is the first study confirming this pattern in a sample of adult subjects with ADHD. The most important implication of this finding is that even in a sample characterized by an ADHD background, with higher SUD risk, diagnosis of Int disorders may have differential clinical consequences in terms of SUD predisposition

depending on the presence of overlapping Ext diagnoses. This finding provides clinicians with a relatively straightforward clinical perspective for lower (Int) or higher (Ext or Ext-Int) frequencies of SUD and contributes to an ongoing debate (Pedersen et al., 2018; Salgado et al., 2019).

The vulnerability to externalizing disorders is frequently attributed to deficits in response inhibition (behavioral disinhibition) that predispose to disorders as CD, ODD, ASPD, and SUD (Iacono et al., 1999). On the other hand, the Ext-Int overlap has been ascribed to irritability, a kind of bridge symptom shared by conditions as conduct problems and anxiety disorders (Rouquette et al., 2018). As regarding pathophysiological mechanisms underlying the Ext-Int co-occurrence, it was hypothesized (Zisner and Beauchaine, 2016) that the Ext-Int comorbidity overlap would result on a more severe pattern of behavioral disinhibition linked to emotional dysregulation. The underlying pathophysiological model states that the extreme presentation of deficits in inhibitory control could include emotional dysregulation. That is, patients with extreme forms of externalizing disorders might present comorbid internalizing problems (Besson and Forget, 2016), in a context of heterotypic comorbidity (Zisner and Beauchaine, 2016). Different neurobiological theories have been proposed to explain the mechanisms of heterotypic comorbidity. Low hedonic tone is characterized by a dysfunction of neural circuits that regulate motivation and reward processing and is a common feature of MDD, ADHD, and SUD (Sternat and Katzman, 2016). Low hedonic tone may elicit seeking for external stimulation by externalization behaviors as risky taking and substance abuse and/or internalization ones as fantasy. This phenomenon may help to explain why the Ext-Int group would be more strongly associated with SUD (Haug et al., 2014).

A potential limitation of the present findings regards to the direction of the association, i.e., the presence of SUD among adolescents could lead to the emergence of comorbid Ext or Int behaviors. However, we attempted to avoid this possibility by excluding psychiatric diagnoses in our clinical evaluation of the patients if the presence of SUD could better explain symptoms. Another issue is whether the psychiatric background of the ADHD sample is Ext or neurodevelopmental (Du Rietz et al., 2020). This is relevant when interpreting the different patterns of association with SUD in both samples. The apparent protective effect of Int in the ADHD sample would be understood in a scenario where this is not a mild Ext-Int group, but a neurodevelopmental-Int combination.

In conclusion, data from a clinical sample of patients with ADHD and a sample from the general population reinforce population-based studies indicating that most individuals with SUD and Int disorders present an additional Ext characteristic or disorder.

Funding sources

CNPq grant 424041/2016-2; CAPES grant code 001; FIPE-HCPA project 160600; FAPERGS 19/2551-0001668-9.

Conflict of interest

The author(s) declare the following potential conflict of interest with respect to the research, authorship and/or publication of the present article: EHG was on the speaker's bureau for Novartis and Shire for the last 3 years. He also received travel awards (air tickets and hotel accommodations) for participating in two psychiatric meetings from Shire and Novartis. Luis Augusto Rohde has received grant or research support from, served as a consultant to, and served on the speakers' bureau

of Eli Lilly and Co., Janssen, Medice, Novartis and Shire. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by Dr Rohde have received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies: Eli Lilly and Co., Janssen, Novartis, and Shire. Dr Rohde has received authorship royalties from Oxford Press and ArtMed and travel grants from Shire to take part in the 2018 APA and from Novartis to take part of the 2015 WFADHD congresses. All other authors report no potential conflicts of interest.

References

- Achenbach TM (1966) The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychological monographs*. DOI: 10.1037/h0093906.
- Achenbach TM (2017) The need for evidence-based intake, progress, and outcomes assessment. *European Child and Adolescent Psychiatry*. DOI: 10.1007/s00787-016-0926-2.
- Achenbach TM, Ivanova MY, Rescorla LA, et al. (2016) Internalizing/Externalizing Problems: Review and Recommendations for Clinical and Research Applications. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 55(8). United States: 647–656. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.05.012.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association [APA] (ed.) *DSM*. 5th ed. Arlington; VA; US: American Psychiatric Association [APA]. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
- Amorim P (2000) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Patrícia Amorim Revista Brasileira de Psiquiatria vol. 22 issue 3 (2000) pp: 106-115 Published by Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) 22(3): 106–115*.
- Bari A and Robbins TW (2013) Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology* 108. England: 44–79. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.005.
- Behrendt S, Buhringer G, Hofler M, et al. (2017) Prediction of incidence and stability of alcohol use disorders by latent internalizing psychopathology risk profiles in adolescence and young adulthood. *Drug and alcohol dependence* 179. Ireland: 32–41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.006.

- Besson M and Forget B (2016) Cognitive dysfunction, affective states, and vulnerability to nicotine addiction: A multifactorial perspective. *Frontiers in Psychiatry*. DOI: 10.3389/fpsyt.2016.00160.
- Colder CR, Scalco M, Trucco EM, et al. (2013) Prospective associations of internalizing and externalizing problems and their co-occurrence with early adolescent substance use. *Journal of abnormal child psychology* 41(4). United States: 667–677. DOI: 10.1007/s10802-012-9701-0.
- Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, et al. (2019) The epidemiology of drug use disorders cross-nationally: Findings from the WHO’s World Mental Health Surveys. *International Journal of Drug Policy* 71. Elsevier: 103–112. DOI: 10.1016/j.drugpo.2019.03.002.
- Doom JR, Vanzomeren-Dohm AA and Simpson JA (2016) Early unpredictability predicts increased adolescent externalizing behaviors and substance use: A life history perspective. *Development and psychopathology* 28(4pt2). United States: 1505–1516. DOI: 10.1017/S0954579415001169.
- Du Rietz E, Pettersson E, Brikell I, et al. (2020) ADHD is more closely linked to neurodevelopmental than externalizing and internalizing disorders: A genetically informed multivariate Swedish population study. *medRxiv*: 2020.02.26.20028175. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028175.
- Elkins IJ, Saunders GRB, Malone SM, Keyes MA, McGue M, et al. (2018) Associations between childhood ADHD, gender, and adolescent alcohol and marijuana involvement: A causally informative design. *Drug and alcohol dependence* 184. Ireland: 33–41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.11.011.
- Elkins IJ, Saunders GRB, Malone SM, Keyes MA, Samek DR, et al. (2018) Increased Risk of Smoking in Female Adolescents Who Had Childhood ADHD. *The*

American journal of psychiatry 175(1). United States: 63–70. DOI:
10.1176/appi.ajp.2017.17010009.

Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, et al. (2016) Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 55(10). United States: 841–850. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.06.016.

Farmer RF, Gau JM, Seeley JR, et al. (2016) Internalizing and externalizing disorders as predictors of alcohol use disorder onset during three developmental periods. *Drug and alcohol dependence* 164. Ireland: 38–46. DOI:
10.1016/j.drugalcdep.2016.04.021.

First MB, Williams JBW, Karg RS, et al. (2015) *Structured Clinical Interview for DSM-5 -- Research Version (SCID-5 for DSM-5, Research Version; SCID-5-RV)*. American Psychiatric Association.

Fite PJ, Colder CR and O'Connor RM (2006) Childhood behavior problems and peer selection and socialization: risk for adolescent alcohol use. *Addictive behaviors* 31(8). England: 1454–1459. DOI: 10.1016/j.addbeh.2005.09.015.

Gustavson DE, Franz CE, Panizzon MS, et al. (2019) Internalizing and externalizing psychopathology in middle age: genetic and environmental architecture and stability of symptoms over 15 to 20 years. *Psychological medicine*. England: 1–9. DOI: 10.1017/S0033291719001533.

Hasin DS and Grant BF (2015) The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. DOI: 10.1007/s00127-015-1088-0.

Haug S, Nunez CL, Becker J, et al. (2014) Predictors of onset of cannabis and other

- drug use in male young adults: results from a longitudinal study. *BMC public health* 14. England: 1202. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1202.
- Heradstveit O, Skogen JC, Bøe T, et al. (2018) Prospective associations between childhood externalising and internalising problems and adolescent alcohol and drug use: The Bergen Child Study. *NAD Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 35(5): 357–371. DOI: 10.1177/1455072518789852.
- Hussong AM, Jones DJ, Stein GL, et al. (2011) An internalizing pathway to alcohol use and disorder. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 25(3). United States: 390–404. DOI: 10.1037/a0024519.
- Hussong AM, Ennett ST, Cox MJ, et al. (2017) A systematic review of the unique prospective association of negative affect symptoms and adolescent substance use controlling for externalizing symptoms. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 31(2). United States: 137–147. DOI: 10.1037/adb0000247.
- Iacono WG, Carlson SR, Taylor J, et al. (1999) Behavioral disinhibition and the development of substance-use disorders: findings from the Minnesota Twin Family Study. *Development and psychopathology* 11(4). United States: 869–900.
- Kessler Ronald C, Chiu WT, Demler O, et al. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 62(6). United States: 617–627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.
- Kessler Ronald C., Wai TC, Demler O, et al. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.

- Kessler RC, Avenevoli S, McLaughlin KA, et al. (2012) Lifetime co-morbidity of DSM-IV disorders in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A). *Psychological medicine* 42(9). England: 1997–2010. DOI: 10.1017/S0033291712000025.
- Kim H and Eaton NR (2017) A Hierarchical Integration of Person-Centered Comorbidity Models: Structure, Stability, and Transition Over Time. *Clinical Psychological Science* 5(4): 595–612. DOI: 10.1177/2167702617704018.
- Kingsbury M, Sucha E, Horton NJ, et al. (2019) Lifetime experience of multiple common mental disorders and 19-year mortality: results from a Canadian population-based cohort. *Epidemiology and psychiatric sciences* 29. England: e18. DOI: 10.1017/S2045796018000859.
- Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ, et al. (2002) Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: modeling the externalizing spectrum. *Journal of abnormal psychology* 111(3). United States: 411–424.
- Leaberry KD, Rosen PJ, Fogleman ND, et al. (2017) Comorbid Internalizing and Externalizing Disorders Predict Liability of Negative Emotions Among Children With ADHD. *Journal of attention disorders*. United States: 1087054717734647. DOI: 10.1177/1087054717734647.
- Lilienfeld SO (2003) Comorbidity between and within childhood externalizing and internalizing disorders: reflections and directions. *Journal of abnormal child psychology* 31(3). United States: 285–291. DOI: 10.1023/a:1023229529866.
- Lundin A, Modig K, Halldin J, et al. (2016) Mental disorder and long-term risk of mortality: 41 years of follow-up of a population sample in Stockholm, Sweden. *Epidemiology and psychiatric sciences* 25(4). England: 384–392. DOI:

10.1017/S2045796015000487.

Meque I, Dachew BA, Maravilla JC, et al. (2019) Externalizing and internalizing symptoms in childhood and adolescence and the risk of alcohol use disorders in young adulthood: A meta-analysis of longitudinal studies. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. England: 4867419844308. DOI: 10.1177/0004867419844308.

Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB ME (1995) *K-SADS, Entrevista Semi-Estruturada Para Diagnóstico Em Psiquiatria Da Infância, Versão Epidemiológica. São Paulo: PROTOC - Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.*

Newton NC, Stapinski L, Teesson M, et al. (2020) Evaluating the differential effectiveness of social influence and personality-targeted alcohol prevention on mental health outcomes among high-risk youth: A novel cluster randomised controlled factorial design trial. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 54(3). England: 259–271. DOI: 10.1177/0004867419877948.

Pedersen MU, Thomsen KR, Heradstveit O, et al. (2018) Externalizing behavior problems are related to substance use in adolescents across six samples from Nordic countries. *European child & adolescent psychiatry* 27(12). Germany: 1551–1561. DOI: 10.1007/s00787-018-1148-6.

Rouquette A, Pingault J-B, Fried EI, et al. (2018) Emotional and Behavioral Symptom Network Structure in Elementary School Girls and Association With Anxiety Disorders and Depression in Adolescence and Early Adulthood: A Network Analysis. *JAMA psychiatry* 75(11). United States: 1173–1181. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2119.

Salgado CAI, Rovaris DL, Vitola ES, et al. (2019) The impact of the overlap between

externalizing and internalizing problems on substance use disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry* (0123456789). Springer Berlin Heidelberg: 7–8. DOI: 10.1007/s00787-019-01304-w.

Serra-Pinheiro MA, Coutinho ESF, Souza IS, et al. (2013) Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A meta-analysis and metaregression investigation. *Journal of attention disorders* 17(6). United States: 459–469. DOI: 10.1177/1087054711435362.

Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 2. United States: 22–57.

Sher KJ and Gotham HJ (1999) Pathological alcohol involvement: a developmental disorder of young adulthood. *Development and psychopathology* 11(4). United States: 933–956.

Sternat T and Katzman MA (2016) Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatric disease and treatment* 12. New Zealand: 2149–2164. DOI: 10.2147/NDT.S111818.

Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, et al. (2007) Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction (Abingdon, England)* 102(7). England: 1122–1130. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2007.01850.x.

Tong L, Shi H-J, Zhang Z, et al. (2016) Mediating effect of anxiety and depression on the relationship between Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and smoking/drinking. *Scientific reports* 6. England: 21609. DOI: 10.1038/srep21609.

Vaidyanathan U, Patrick CJ and Iacono WG (2011) Patterns of comorbidity among mental disorders: a person-centered approach. *Comprehensive psychiatry* 52(5). United States: 527–535. DOI: 10.1016/j.comppsy.2010.10.006.

Zisner A and Beauchaine TP (2016) Neural substrates of trait impulsivity, anhedonia, and irritability: Mechanisms of heterotypic comorbidity between externalizing disorders and unipolar depression. *Development and psychopathology* 28(4pt1). United States: 1177–1208. DOI: 10.1017/S0954579416000754.

Table 1 – Samples characteristics

	ADHD	General Population
	n (%)	n (%)
Sex (male)	341 (54.0)	912 (49.3)
Depressive disorders (yes)	363 (57.5)	413 (22.3)
Anxiety disorders (yes)	289 (45.8)	581 (31.4)
Bipolar disorders (yes)	105 (16.5)	97 (5.2)
Oppositional defiant disorder (yes)	308 (49.0)	98 (5.3)
Conduct/antisocial personality disorders (yes)	136 (21.7)	29 (1.6)
ADHD (yes)	-	138 (7.5)
SUD (yes)	126 (19.9)	74 (4.0)
Age - Mean (SD)	33.8 (10.4)	33.1 (11.3)

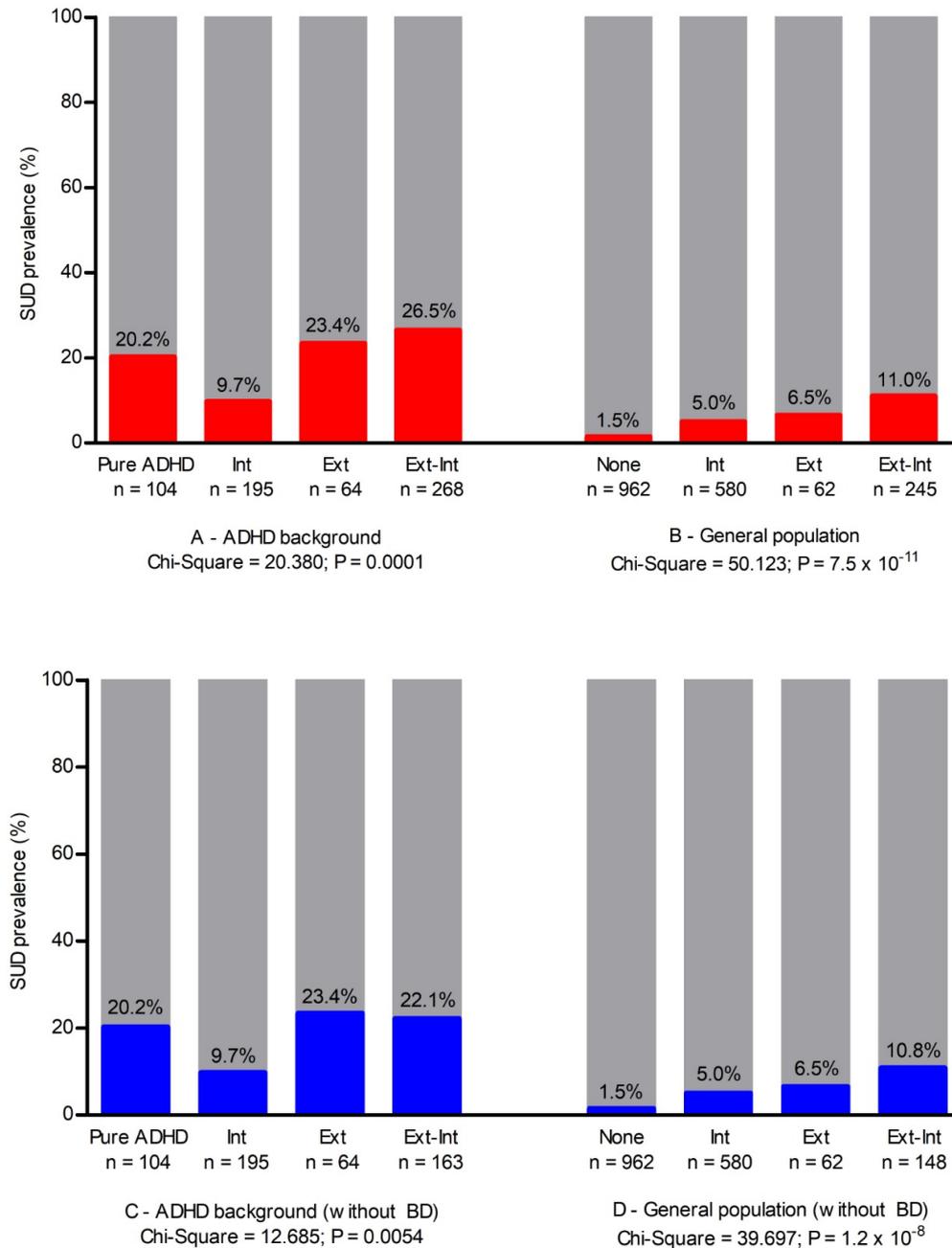
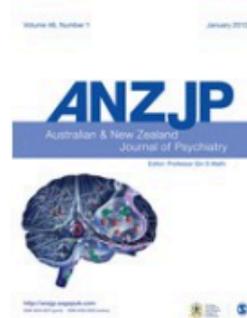


Figure 1 – Association between the transdiagnostic categories and SUD in the clinical sample with ADHD and in the sample from the general population.

Post hoc comparisons: A) Int vs. Pure ADHD: P = 0.0780; Int vs. Ext: P = 0.0450; Int vs. Ext-Int: P < 0.0001. B) None vs. Int: P < 0.0001; None vs. Ext-Int: P < 0.0001; Int vs. Ext-Int: P = 0.0150. C) Int vs. Pure ADHD: P = 0.0780; Int vs. Ext: P = 0.0450; Int vs. Ext-Int: P = 0.0070. D) None vs. Int: P < 0.0001; None vs. Ext-Int: P < 0.0001; Int vs. Ext-Int: P = 0.0820.



Substance use disorders in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder presenting with externalizing and internalizing comorbidities

Journal:	<i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i>
Manuscript ID	ANP-2020-00131
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	11-Mar-2020
Complete List of Authors:	Salgado, Carlos; ADHD Outpatient Program, Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rovaris, Diego; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Department of Genetics Castro, Alana; UFRGS Pigatto Teche, Stefania; HCPA Zeni, Gregory; UFRGS Soares, Robson; UFRGS Barr, Gustavo; UFRGS Araújo, Patricia; UFRGS Souza, Luiza; UFRGS Santos da Silva, Bruna; Universidade Federal do Rio Grande do Sul Instituto de Biociências, Department of Genetics Rohde, Luis Augusto; UFRGS Vitola, Eduardo; HCPA, ADHD Outpatient Program Grevet, Eugenio; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Department of Psychiatry; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ADHD Outpatient Program Bau, Claiton; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Department of Genetics; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ADHD Outpatient Program
Keywords:	externalizing, internalizing, SUD, ADHD, comorbidities

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo contribui ao entendimento da complexidade de interações entre comorbidades Ext e Int, sua sobreposição Ext-Int e os TUS. A inibição comportamental intrínseca a Int deixa de reduzir a frequência de TUS quando da sobreposição Ext-Int. Assim, os resultados da presente tese alinham-se com estudos prévios em amostras da população geral (Colder et al., 2013; Heradstveit et al., 2018) ou de crianças infratoras (Fite et al., 2006); que sugerem um efeito protetor de Int isolado sobre TUS (Heradstveit et al., 2018), havendo porém a eliminação desse efeito protetor de redução da frequência de TUS quando da sobreposição Ext-Int (Colder et al., 2013; Fite et al., 2006).

Esses resultados também sugerem que as dimensões de inibição e desinibição comportamental, ambas relacionadas na literatura com desregulação emocional (Carver and White 1994; Meyer, Johnson, and Carver 1999; Arfaie et al. 2018), não são extremos de uma mesma variável, mas sim entidades independentes. Isso fica claro com a observação de que existe uma relevância clínica peculiar na sobreposição de extrema inibição e desinibição, nos indivíduos Ext-Int. Essa reflexão leva ao questionamento de se o termo desregulação emocional seria compreendido de maneira muito vaga pela literatura psiquiátrica, ao ser tão heterogêneo. Nas amostras estudadas nessa Tese, de fato, Int parece ampliar e não inibir a gravidade da psicopatologia em indivíduos Ext. Seria em princípio possível que o efeito protetor para TUS, atribuível às condições Int, em adultos com TDAH, fosse inexpressivo. Sendo o TDAH uma base mista Ext-Int, teríamos um ambiente cerebral peculiarmente propenso à desinibição comportamental (Pinzone et al., 2019) que, associada à

impulsividade levaria mais frequentemente a TUS. No entanto, mesmo no TDAH a presença de Int sem comorbidades Ext adicionais mostrou-se associada a menor frequência de TUS. Haveria então um paradoxo em que a inibição comportamental poderia estar associada tanto à proteção como à predisposição ao TUS. Assim, uma provável conceitualização mais clara seria considerar a desregulação emocional associada à Int como uma extrema inibição comportamental enquanto a associada à Ext como desinibição comportamental. Embora ambas tenham várias consequências negativas, no caso da Int isolada haveria um “benefício” de proteção aos TUS.

A relação paradoxal de Int com TUS sempre foi um desafio para a prevenção e tratamento deste grupo de problemas. Por exemplo, muitas vezes o uso de certas substâncias (como a maconha) foi tolerado, quando da desintoxicação de outras (como a cocaína), especialmente em pacientes com diagnóstico de ansiedade, por imaginar-se que a associação ali seria de automedicação. É possível que tal percepção de “benignidade” de Int esteja relacionada com o efeito “protetor” desse grupo de transtornos quando não associado a Ext. No entanto, os dados da presente tese bem como de alguns estudos prévios (Colder et al., 2013; Heradstveit et al., 2018) se alinham às evidências de que esse pensamento clínico estaria equivocado. Ou seja, quando o TUS (que é em si um transtorno Ext) está associado a um transtorno Int, provavelmente tais indivíduos apresentariam outras condições Ext anteriores ao TUS e, portanto, com importante desinibição comportamental e impulsividade.

A complexidade e relevância da relação entre TUS e suas comorbidades tem levado pesquisadores a organizá-los em uma linhagem específica de

psicopatologia, qual seja a patologia ou diagnóstico dual (Saddichha et al., 2015). Tais estudos investigam possíveis bases etiológicas compartilhadas - ou transdiagnósticas - que contribuem para explicar a elevada comorbidade entre TC, TOD, TPAS, transtornos do humor, ansiedade e TUS. Na patologia dual são acomodadas as condições Ext-Int examinadas nesta tese.

A desregulação dopaminérgica compartilhada por TUS e certos tipos de depressão pode explicar tais comorbidades aparentemente inusitadas. A anedonia subjacente aos TUS e à depressão é expressão clínica da desregulação dopaminérgica compartilhada por ambas. A comorbidade heterotípica constitui-se em conceito clínico que contribui para a explicação do que pareceria paradoxal, inibição contribuindo para acentuar as manifestações de Ext (Zisner and Beauchaine, 2016).

A peculiaridade do intrincado de fenômenos psicopatológicos presentes no grupo Ext-Int impõe a necessidade de ensaios clínicos para avaliar intervenções com maior efetividade para prevenção primária, tratamento e prevenção de recaída do TUS. A história de indivíduos que apresentam precocemente Ext tem sido objeto de muitos estudos e a frequência de TUS na vida adulta destas pessoas é claramente maior do que na população geral. A presença também de Int precocemente parece menos relacionada com TUS na vida adulta. A contribuição desta tese passa pelo alerta sobre a possibilidade de a interação Ext-Int propiciar uma chance ao menos tão grande de TUS na vida adulta quanto a atribuível a Ext isoladamente. A detecção de condições clínicas Int não deve satisfazer o clínico, sugerindo-se que deva manter a investigação até descartar também presença de Ext, pois a sobreposição terá implicações na

frequência de TUS mais adiante na vida, mudando o prognóstico do portador e talvez ampliando a complexidade da abordagem terapêutica.

10. BIBLIOGRAFIA

- Achenbach TM (1966) The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychological monographs*. DOI: 10.1037/h0093906.
- Achenbach TM (2017) The need for evidence-based intake, progress, and outcomes assessment. *European Child and Adolescent Psychiatry*. DOI: 10.1007/s00787-016-0926-2.
- Ahmadi J, Kampman K, Dackis C, et al. (2008) Cocaine withdrawal symptoms identify 'Type B' cocaine-dependent patients. *The American journal on addictions* 17(1). England: 60–64. DOI: 10.1080/10550490701755999.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association [APA] (ed.) *DSM*. 5th ed. Arlington; VA; US: American Psychiatric Association [APA]. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
- Arfaie A, Safikhanelou S, Bakhshipour Roodsari A, et al. (2018) Assessment of Behavioral Approach and Behavioral Inhibition Systems in Mood Disorders. *Basic and clinical neuroscience* 9(4). Iran: 261–268. DOI: 10.32598/bcn.9.4.261.
- Babor TF, Dolinsky ZS, Meyer RE, et al. (1992) Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes. *British Journal of Addiction*. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1992.tb01921.x.
- Bau CH, Spode A, Ponso AC, et al. (2001) Heterogeneity in early onset alcoholism suggests a third group of alcoholics. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 23(1). United States: 9–13.

- Behrendt S, Buhringer G, Hofler M, et al. (2017) Prediction of incidence and stability of alcohol use disorders by latent internalizing psychopathology risk profiles in adolescence and young adulthood. *Drug and alcohol dependence* 179. Ireland: 32–41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.006.
- Bernhardt M, Klauke S and Schroder A (2019) Longitudinal course of cognitive function across treatment in patients with MDD: A meta-analysis. *Journal of affective disorders* 249. Netherlands: 52–62. DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.021.
- Bidwell LC, Palmer RHC, Brick L, et al. (2016) Genome-wide single nucleotide polymorphism heritability of nicotine dependence as a multidimensional phenotype. *Psychological medicine* 46(10). England: 2059–2069. DOI: 10.1017/S0033291716000453.
- Byrne KA and Worthy DA (2019) Examining the link between reward and response inhibition in individuals with substance abuse tendencies. *Drug and alcohol dependence* 194. Ireland: 518–525. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.014.
- Carver CS and White TL (1994) Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. DOI: 10.1037/0022-3514.67.2.319.
- Castellanos-Ryan N, Briere FN, O’Leary-Barrett M, et al. (2016) The structure of psychopathology in adolescence and its common personality and cognitive correlates. *Journal of abnormal psychology* 125(8). United States: 1039–1052. DOI: 10.1037/abn0000193.
- Colder CR, Scalco M, Trucco EM, et al. (2013) Prospective associations of

internalizing and externalizing problems and their co-occurrence with early adolescent substance use. *Journal of abnormal child psychology* 41(4).

United States: 667–677. DOI: 10.1007/s10802-012-9701-0.

Crawford J and Heather N (1987) Public attitudes to the disease concept of alcoholism. *The International journal of the addictions* 22(11). United States: 1129–1138.

Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, et al. (2019a) The epidemiology of drug use disorders cross-nationally: Findings from the WHO's World Mental Health Surveys. *International Journal of Drug Policy* 71. Elsevier: 103–112. DOI: 10.1016/j.drugpo.2019.03.002.

Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, et al. (2019b) The epidemiology of drug use disorders cross-nationally: Findings from the WHO's World Mental Health Surveys. *International Journal of Drug Policy* 71. Elsevier: 103–112. DOI: 10.1016/j.drugpo.2019.03.002.

Doom JR, Vanzomeren-Dohm AA and Simpson JA (2016) Early unpredictability predicts increased adolescent externalizing behaviors and substance use: A life history perspective. *Development and psychopathology* 28(4pt2). United States: 1505–1516. DOI: 10.1017/S0954579415001169.

Drabkin IE (1955) Remarks on Ancient Psychopathology. *Isis* 46(3). The University of Chicago Press: 223–234. DOI: 10.1086/348407.

Eaton NR, Rodriguez-Seijas C, Carragher N, et al. (2015) Transdiagnostic factors of psychopathology and substance use disorders: a review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 50(2). Germany: 171–182. DOI: 10.1007/s00127-014-1001-2.

Edwards G (1990) Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful

- mysteries. *British journal of addiction* 85(4). England: 447–461.
- Edwards G and Gross MM (1976) Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *British medical journal* 1(6017). England: 1058–1061.
- Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, et al. (2016) Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 55(10). United States: 841–850. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.06.016.
- Eysenck MW, Derakshan N, Santos R, et al. (2007) Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion (Washington, D.C.)* 7(2). United States: 336–353. DOI: 10.1037/1528-3542.7.2.336.
- Farmer RF, Gau JM, Seeley JR, et al. (2016) Internalizing and externalizing disorders as predictors of alcohol use disorder onset during three developmental periods. *Drug and alcohol dependence* 164. Ireland: 38–46. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.04.021.
- Fite PJ, Colder CR and O'Connor RM (2006) Childhood behavior problems and peer selection and socialization: risk for adolescent alcohol use. *Addictive behaviors* 31(8). England: 1454–1459. DOI: 10.1016/j.addbeh.2005.09.015.
- Galbraith T, Heimberg RG, Wang S, et al. (2014) Comorbidity of social anxiety disorder and antisocial personality disorder in the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Journal of anxiety disorders* 28(1). Netherlands: 57–66. DOI: 10.1016/j.janxdis.2013.11.009.
- Galbraith T, Carliner H, Keyes KM, et al. (2018) The co-occurrence and

correlates of anxiety disorders among adolescents with intermittent explosive disorder. *Aggressive behavior*. United States. DOI: 10.1002/ab.21783.

Goodwin RD and Hamilton SP (2003) Lifetime comorbidity of antisocial personality disorder and anxiety disorders among adults in the community. *Psychiatry research* 117(2). Ireland: 159–166.

Groenman AP, Oosterlaan J, Greven CU, et al. (2015) Neurocognitive predictors of substance use disorders and nicotine dependence in ADHD probands, their unaffected siblings, and controls: a 4-year prospective follow-up. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 56(5). England: 521–529. DOI: 10.1111/jcpp.12315.

Hall WD, Patton G, Stockings E, et al. (2016) Why young people's substance use matters for global health. *The lancet. Psychiatry* 3(3). England: 265–279. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00013-4.

Hasin DS and Grant BF (2015) The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. DOI: 10.1007/s00127-015-1088-0.

Hatoum AS, Rhee SH, Corley RP, et al. (2018) Etiology of Stability and Growth of Internalizing and Externalizing Behavior Problems Across Childhood and Adolescence. *Behavior genetics* 48(4). United States: 298–314. DOI: 10.1007/s10519-018-9900-8.

Heather N (2017) Q: Is Addiction a Brain Disease or a Moral Failing? A: Neither. *Neuroethics* 10(1). Netherlands: 115–124. DOI: 10.1007/s12152-016-9289-0.

- Heradstveit O, Skogen JC, Bøe T, et al. (2018) Prospective associations between childhood externalising and internalising problems and adolescent alcohol and drug use: The Bergen Child Study. *NAD Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 35(5): 357–371. DOI: 10.1177/1455072518789852.
- Hippocrates. Galeno and Coxe JR (n.d.) *The Writings of Hippocrates and Galen*. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1846.
- Hirsch O, Chavanon M, Riechmann E, et al. (2018) Emotional dysregulation is a primary symptom in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of affective disorders* 232. Netherlands: 41–47. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.007.
- Hussong AM, Jones DJ, Stein GL, et al. (2011) An internalizing pathway to alcohol use and disorder. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 25(3). United States: 390–404. DOI: 10.1037/a0024519.
- Hussong AM, Ennett ST, Cox MJ, et al. (2017) A systematic review of the unique prospective association of negative affect symptoms and adolescent substance use controlling for externalizing symptoms. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 31(2). United States: 137–147. DOI: 10.1037/adb0000247.
- Iacono WG, Carlson SR, Taylor J, et al. (1999) Behavioral disinhibition and the development of substance-use disorders: findings from the Minnesota Twin Family Study. *Development and psychopathology* 11(4). United States: 869–900.
- Jacob C, Gross-Lesch S, Jans T, et al. (2014) Internalizing and externalizing

- behavior in adult ADHD. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 6(2). Austria: 101–110. DOI: 10.1007/s12402-014-0128-z.
- Jellinek EM (1945) Alcohol problems dissected. *Social action* 11(3). United States: 5–34.
- Jones JD and Comer SD (2015) A review of pharmacogenetic studies of substance-related disorders. *Drug and alcohol dependence* 152. Ireland: 1–14. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.003.
- Kawa S and Giordano J (2012) A brief historicity of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Issues and implications for the future of psychiatric canon and practice. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. DOI: 10.1186/1747-5341-7-2.
- Kelly JF (2018) E. M. Jellinek's Disease Concept of Alcoholism. *Addiction (Abingdon, England)*. England. DOI: 10.1111/add.14400.
- Kendler KS and Engstrom EJ (2018) Criticisms of Kraepelin's Psychiatric Nosology: 1896-1927. *The American journal of psychiatry* 175(4). United States: 316–326. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17070730.
- Kessler RC (2004) The epidemiology of dual diagnosis. *Biological psychiatry* 56(10). United States: 730–737. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.034.
- Kessler RC and Merikangas KR (2004) The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Background and aims. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. DOI: 10.1002/mpr.166.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 62(6). United States: 617–627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.

- Kim H and Eaton NR (2017) A Hierarchical Integration of Person-Centered Comorbidity Models: Structure, Stability, and Transition Over Time. *Clinical Psychological Science* 5(4): 595–612. DOI: 10.1177/2167702617704018.
- Kotov R, Krueger RF, Watson D, et al. (2017) The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of abnormal psychology* 126(4). United States: 454–477. DOI: 10.1037/abn0000258.
- Kräpelin, E; Diefendorf A (1902) *Clinical Psychiatry: A Text-Book for Students and Physicians*. Co M (ed.). New York: Macmillan. Available at: <https://ia600301.us.archive.org/13/items/clinicalpsychia02diefgoog/clinicalpsychia02diefgoog.pdf>.
- Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ, et al. (2002) Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: modeling the externalizing spectrum. *Journal of abnormal psychology* 111(3). United States: 411–424.
- Landis C (1947) Review of Fundamental patterns of maladjustment; The dynamics of their origin. *Psychological Bulletin*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/h0052527>.
- Litt MD, Babor TF, DelBoca FK, et al. (1992) Types of alcoholics, II. Application of an empirically derived typology to treatment matching. *Archives of general psychiatry* 49(8). United States: 609–614.
- Mattern S (2011) Galen and his patients. *Lancet (London, England)* 378(9790). England: 478–479. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61240-3.
- Meque I, Dachew BA, Maravilla JC, et al. (2019) Externalizing and internalizing symptoms in childhood and adolescence and the risk of alcohol use

disorders in young adulthood: A meta-analysis of longitudinal studies. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. England: 4867419844308. DOI: 10.1177/0004867419844308.

Meyer B, Johnson SL and Carver CS (1999) Exploring Behavioral Activation and Inhibition Sensitivities Among College Students at Risk for Bipolar Spectrum Symptomatology. *Journal of psychopathology and behavioral assessment* 21(4). United States: 275–292. DOI: 10.1023/A:1022119414440.

Nations U (2018) *World Drug Report 2018*. United Nations Office on Drugs and Crime. DOI: 10.1080/00909887909365203.

Oetting ER, Donnermeyer JF, Trimble JE, et al. (1998) Primary socialization theory: culture, ethnicity, and cultural identification. The links between culture and substance use. IV. *Substance use & misuse* 33(10). England: 2075–2107.

Olino TM, Klein DN, Farmer RF, et al. (2012) Examination of the structure of psychopathology using latent class analysis. *Comprehensive psychiatry* 53(4). United States: 323–332. DOI: 10.1016/j.comppsy.2011.05.008.

Pedersen MU, Thomsen KR, Heradstveit O, et al. (2018) Externalizing behavior problems are related to substance use in adolescents across six samples from Nordic countries. *European child & adolescent psychiatry* 27(12). Germany: 1551–1561. DOI: 10.1007/s00787-018-1148-6.

Pettinati HM, O'Brien CP and Dundon WD (2013) Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *The American journal of psychiatry* 170(1). United States: 23–30. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12010112.

- Pinzone V, De Rossi P, Trabucchi G, et al. (2019) Temperament correlates in adult ADHD: A systematic review(bigstar bigstar). *Journal of affective disorders* 252. Netherlands: 394–403. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.006.
- Rhumorbarbe D, Morelato M, Staehli L, et al. (2019) Monitoring new psychoactive substances: Exploring the contribution of an online discussion forum. *The International journal on drug policy*. Netherlands. DOI: 10.1016/j.drugpo.2019.03.025.
- Robinson SM and Adinoff B (2016) The Classification of Substance Use Disorders: Historical, Contextual, and Conceptual Considerations. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)* 6(3). Switzerland. DOI: 10.3390/bs6030018.
- Rogers DC, Dittner AJ, Rimes KA, et al. (2017) Fatigue in an adult attention deficit hyperactivity disorder population: A trans-diagnostic approach. *The British journal of clinical psychology* 56(1). England: 33–52. DOI: 10.1111/bjc.12119.
- Ronaldo Laranjeira (2014) II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012. *Instituto Nacional de Pesquisa em Álcool e Drogas*.
- Ross CA and Margolis RL (2018) Research Domain Criteria: Cutting Edge Neuroscience or Galen's Humors Revisited? *Molecular neuropsychiatry* 4(3): 158–163. DOI: 10.1159/000493685.
- Saddichha S, Schutz CG, Sinha BNP, et al. (2015) Substance use and dual diagnosis disorders: future epidemiology, determinants, and policies. *BioMed research international*. United States. DOI: 10.1155/2015/145905.
- Salgado CAI, Bau CHD, Grevet EH, et al. (2009) Inattention and hyperactivity dimensions of ADHD are associated with different personality profiles.

Psychopathology 42(2). DOI: 10.1159/000203343.

Sauer-Zavala S, Gutner CA, Farchione TJ, et al. (2017) Current Definitions of 'Transdiagnostic' in Treatment Development: A Search for Consensus.

Behavior therapy 48(1). England: 128–138. DOI: 10.1016/j.beth.2016.09.004.

Saunders JB, Degenhardt L, Reed GM, et al. (2019) Alcohol Use Disorders in ICD-11: Past, Present, and Future. *Alcoholism, clinical and experimental research*. England. DOI: 10.1111/acer.14128.

Shaw P, Stringaris A, Nigg J, et al. (2014) Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry* 171(3). United States: 276–293. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070966.

Sher KJ and Gotham HJ (1999) Pathological alcohol involvement: a developmental disorder of young adulthood. *Development and psychopathology* 11(4). United States: 933–956.

Sousa Nyvia O, Grevet EH, Salgado CAI, et al. (2011) Smoking and ADHD: an evaluation of self medication and behavioral disinhibition models based on comorbidity and personality patterns. *Journal of psychiatric research* 45(6). England: 829–834. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.10.012.

Sousa N.O., Grevet EH, Salgado CAI, et al. (2011) Smoking and ADHD: An evaluation of self medication and behavioral disinhibition models based on comorbidity and personality patterns. *Journal of Psychiatric Research* 45(6). DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.10.012.

Stevens JE, Steinley D, McDowell YE, et al. (2019) Toward more efficient diagnostic criteria sets and rules: The use of optimization approaches in addiction science. *Addictive behaviors*. England. DOI:

10.1016/j.addbeh.2019.02.005.

Sudhinaraset M, Wigglesworth C and Takeuchi DT (2016) Social and Cultural Contexts of Alcohol Use: Influences in a Social-Ecological Framework.

Alcohol research : current reviews 38(1). United States: 35–45.

Suris A, Holliday R and North CS (2016) The Evolution of the Classification of Psychiatric Disorders. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)* 6(1).

Switzerland. DOI: 10.3390/bs6010005.

Tong L, Shi H-J, Zhang Z, et al. (2016) Mediating effect of anxiety and depression on the relationship between Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and smoking/drinking. *Scientific reports* 6. England: 21609. DOI: 10.1038/srep21609.

UNODC (ed.) (2019) *World Drug Report 2019*. 2019th ed. New York: UNODC.

DOI: 10.18356/a4dd519a-en.

Vaidyanathan U, Patrick CJ and Iacono WG (2011) Patterns of comorbidity among mental disorders: a person-centered approach. *Comprehensive psychiatry* 52(5). United States: 527–535. DOI:

10.1016/j.comppsy.2010.10.006.

Verhulst B, Neale MC and Kendler KS (2015) The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological medicine* 45(5). England: 1061–1072. DOI: 10.1017/S0033291714002165.

Witkiewitz K, King K, McMahon RJ, et al. (2013) Evidence for a multi-dimensional latent structural model of externalizing disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*. DOI: 10.1007/s10802-012-9674-z.

World Health Organization (2018) ICD-11 Beta Draft. *World Health Organization*.

- Yang LH, Wong LY, Grivel MM, et al. (2017) Stigma and substance use disorders: an international phenomenon. *Current opinion in psychiatry* 30(5). United States: 378–388. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000351.
- Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, et al. (2012) Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: A population-based birth cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02567.x.
- Zisner A and Beauchaine TP (2016) Neural substrates of trait impulsivity, anhedonia, and irritability: Mechanisms of heterotypic comorbidity between externalizing disorders and unipolar depression. *Development and Psychopathology*. DOI: 10.1017/s0954579416000754.

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1 – CHECK LIST DO PROTOCOLO DO PRODAH-A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

NOME:		PROTOCOLO:	
		DATA:	dd/mm/aa

CHECKLIST

	PG.	QUESTIONÁRIO/ENTREVISTA	OK 1º	OK 2º	OBSERVAÇÕES	DATA
SOCIODEMOGRÁFICO	06	DADOS DEMOGRÁFICOS				
	07	GRAU DE INSTRUÇÃO				
	08	NÍVEL SOCIOECONÔMICO				
	09	CONSUMO DE CAFEÍNA E ESTIMULANTES				
	10	SCREENING DE NICOTINA				
DIAGNÓSTICO	11	CRITÉRIOS EXC/INCLUSÃO #SE EXCLUÍDO: FAZER DEMOGRÁFICO				
	14	KSADS #SE NÃO TDAH: FAZER DEMOGRÁFICO				
	15	TCLE (2 CÓPIAS)				
BASELINE	20	SHEEHAN				
	21	QUESTIONÁRIO DE DEMANDA/PREJUÍZO				
	22	DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR E EVENTOS DE VIDA				
	23	TOD				
	24	TC e TPAS				
	25	QUESI				
	26	HISTÓRIA FAMILIAR E PERFIL CLÍNICO				
	27	SCID				
	40	ASRS/SNAP-IV_ODD				
	42	ASSIST				
	45	AVALIAÇÃO INICIAL PRÉ-TRATAMENTO				
		COLETA DE SANGUE TOTAL				
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA				
	47	QUESTIONÁRIO Eat2beNICE				
		COLETA DE FEZES				
	LIBERAÇÃO COGNITIVO					
	LIBERAÇÃO PSICOPEDAGÓGICO					

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

CHECKLIST (continuação)

AUTO-RELATO	54	ESCALA BARKLEY PESSOA ÍNTIMA				DATA
	57	DESREGULAÇÃO EMOCIONAL PESSOA ÍNTIMA				
	58	ESCALA BARKLEY PESSOAL				
	61	DESREGULAÇÃO EMOCIONAL PESSOAL				
	62	INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER				
	72	USO INTERNET INTERNET ADDICTION TEST				
	75	BAI				
	76	BDI-II				
	78	MDQ				
	79	INSOMNIA SEVERITY INDEX				
	80	QOL				
	82	QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA				
	84	ESCALA DE WEISS				
	87	ESCALA DE ENDICOTT				
89	ESCALA DE VINCULAÇÃO DO ADULTO					
90	QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE REFLEXIVA					
NOTA: SOMENTE PARA PACIENTES QUE PASSARAM PELO PROCESSO DE ESTABILIZAÇÃO DE COMORBIDADES. PACIENTES SEM COMORBIDADE INSTÁVEL, PULAR DIRETAMENTE DO BASELINE PARA A SEÇÃO DE TRATAMENTO.						
APOS ESTABILIZAÇÃO DE COMORBIDADES	92	KSADS				
	93	ASRS/SNAP-IV_ODD				
	95	BAI				
	96	BDI-II				
	97	MDQ				
	99	INSOMNIA SEVERITY INDEX				
	100	QOL				
	102	QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE REFLEXIVA				
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA				
	103	QUESTIONÁRIO Eat2beNICE				
	COLETA DE FEZES					

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

CHECKLIST (continuação)

						DATA
AValiação PRÉ-MPH	110	PROTOCOLO DE TRATAMENTO ORIENTAÇÕES				
	111	CGI-S/INÍCIO DO TRATAMENTO				
	112	ASRS/SNAP-IV_ODD				
	114	EFEITOS COLATERAIS				
TRATAMENTO 6 SEMANAS	116	ACOMPANHAMENTO				
	117	CGI-I				
	117	POTENCIAL DE ABUSO				
	118	ASRS/SNAP-IV_ODD				
	120	EFEITOS COLATERAIS				
	121	MDQ				
	122	QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE REFLEXIVA				
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA				
	123	QUESTIONÁRIO Eat2beNICE				
	COLETA DE FEZES					
TRATAMENTO 3 MESES	130	ACOMPANHAMENTO				
	131	CGI-I				
	131	POTENCIAL DE ABUSO				
	132	ASRS/SNAP-IV_ODD				
	134	EFEITOS COLATERAIS				
	135	SHEEHAN				
	136	MDQ				
	137	QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE REFLEXIVA				
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA				
138	QUESTIONÁRIO Eat2beNICE					
	COLETA DE FEZES					

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

CHECKLIST (continuação)

					DATA
TRATAMENTO 6 MESES	144	ACOMPANHAMENTO			
	145	CGI-I			
	145	POTENCIAL DE ABUSO			
	146	ASRS/SNAP-IV_ODD			
	148	EFEITOS COLATERAIS			
	149	SHEEHAN			
	150	BAI			
	151	BDI-II			
	153	MDQ			
	154	INSOMNIA SEVERITY INDEX			
	155	QOL			
	157	QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA			
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA			
TRATAMENTO 12 MESES	160	ACOMPANHAMENTO			
	161	CGI-I			
	161	POTENCIAL DE ABUSO			
	162	ASRS/SNAP-IV_ODD			
	164	EFEITOS COLATERAIS			
	165	SHEEHAN			
	166	BAI			
	167	BDI-II			
	169	MDQ			
	170	INSOMNIA SEVERITY INDEX			
	171	QOL			
	173	QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA			
		SEPARAÇÃO DE SORO E PLASMA			
	175	FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO			

11.2. ANEXO 2 - TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRES E ESCLARECIDOS

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 (ml) para nosso estudo. Esta amostra de sangue será utilizada **EXCLUSIVAMENTE** para a avaliação de alguns genes relacionados ao transtorno.

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

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

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

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

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

Dr. Claiton Henrique Dotto Bau (3308-6718)

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

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

Dr. Eduardo Vitola (3594-1153 e 91056254)

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

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

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 16-0600 ou CAAE 60633516.2.1001.5327

Título do Projeto: **Estudo prospectivo de pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta**

(Controles novos)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é estudar fatores genéticos e fenotípicos relacionados com a evolução clínica e cognitiva em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e controles. Você está sendo convidado a participar porque não possui diagnóstico de TDAH. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Você responderá a uma entrevista avaliando sintomas presentes nos pacientes com TDAH e outros transtornos psiquiátricos comuns (três entrevistas com duração média de 1h), assim como a avaliação neuropsicológica (com duração média de 1h). Você passará por uma coleta de sangue para extração de DNA (10ml, equivalente a duas colheres de chá) para avaliar genes que podem estar relacionados ao diagnóstico. Além disso, você será solicitado também a coletar uma amostra fecal para análise de microrganismos no intestino, que podem estar relacionados aos sintomas do transtorno.

As entrevistas realizadas e/ou a coleta de amostra fecal poderão gerar desconfortos psicológicos ou constrangimento, entretanto a qualquer momento você poderá desistir de participar. A coleta de sangue é um procedimento comum, no entanto podem ocorrer pequenos sangramentos ou hematoma (mancha roxa) no local na coleta.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet, pelo telefone 051-33598094, ou com o pesquisador Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau, pelo telefone 51-33086718 ou com a pesquisadora Renata Basso Cupertino, pelo telefone 51-81837278 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone 51 - 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Ou com o pesquisador Dr. Marcelo Calcagno Reinhardt pelo telefone 48 - 88421174 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC pelo telefone 48 - 37216094, ou no 4º andar da UFSC/Reitoria II (Rua Desembargador Vitor Lima, 222), sala 401.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

11.3. ANEXO 3 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA DO HCPA



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

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

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

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

Pesquisadores:

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU
 CLAITON H. O. BAU
 EUGENIO GREVET
 CARLOS ALBERTO IGLESIAS SALGADO
 BETINA CHAIT

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

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

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

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

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

11.4. ANEXO 4 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-5 PARA O TDAH

Critérios diagnósticos do DSM-5 para o TDAH (APA, 2013)

A	<p>1. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção (duração mínima de 6 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Frequentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras; b) com frequência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; c) com frequência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra; d) com frequência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais; e) com frequência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades; f) com frequência evita, antipatiza ou reluta em envolver-se em tarefas que exigem esforço mental constante; g) com frequência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades; h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa; i) com frequência apresenta esquecimento em atividades diárias. <p>2. Seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade (duração mínima de 6 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Frequentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira; b) frequentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou em outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; c) frequentemente corre ou escala em demasia em situações nas quais isto é inapropriado; d) com frequência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer; e) está frequentemente "a mil" ou muitas vezes age com se estivesse "a todo vapor"; f) frequentemente fala em demasia. <p>Impulsividade (duração mínima de 6 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> g) Frequentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas; h) com frequência tem dificuldade para aguardar sua vez; i) frequentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros.
B	Alguns sintomas de hiperatividade – impulsividade ou desatenção que causam prejuízo devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.
C	Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (escola, trabalho e em casa, por exemplo).
D	Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.
E	Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno invasivo do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são melhores explicados por outro transtorno mental.

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

Determinar o subtipo: 314.1 (F90.2) Apresentação combinada: Se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses. 314.0 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta: Se o Critério A1 (desatenção) é preenchido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses. 314.1 (F90.1) Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva: Se o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) é preenchido, e o Critério A1 (desatenção) não é preenchido nos últimos 6 meses.

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

Especificar a gravidade atual: Leve: Poucos sintomas, se algum, estão presentes além daqueles necessários para fazer o diagnóstico, e os sintomas resultam em não mais do que pequenos prejuízos no funcionamento social ou profissional. Moderada: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "grave" estão presentes.

11.5. ANEXO 5 – K-SADS

K-SADS

ATUAL

A) DESATENÇÃO

A1. INCAPACIDADE DE PRESTAR ATENÇÃO AOS DETALHES

Você frequentemente não consegue prestar atenção aos detalhes?
Você frequentemente 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 frequentemente parece não escutar o que lhe esta sendo dito?
Seus familiares, colegas e amigos frequentemente 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 frequentemente não segue as instruções que lhe são dadas?
Você frequentemente 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 frequentemente 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. FREQUENTEMENTE PERDE OU ESTRAVIA COISAS

Você perde coisas com frequência? 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 frequentemente fica remexendo com suas mãos ou pés?

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

0) Ausente 1) Presente

B8. FREQUENTEMENTE FALA DEMAIS

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

0) Ausente 1) Presente

B9. INTERROMPE OU SE INTROMETE MUITAS VEZES

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

0) Ausente 1) Presente

C. CONTEXTOS

C1. COLÉGIO OU FACULDADE

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

0) Ausente 1) Presente

C2. TRABALHO

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

0) Ausente 1) Presente

C3. CASA

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

0) Ausente 1) Presente

Outros Exemplos de Contextos

Áreas
1.Em casa com minha família
2.Trabalho
3.Interações sociais

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

TDAA K-SADS (DSM-5) - ATUAL (últimos 6 meses)

Critério A			Critério B			
<input type="checkbox"/>	Mais importante (A)	DESATENÇÃO	1) Idade de início de sintomas (paciente)		Anos	<input type="text"/>
		<i>Rank</i> (atual – últimos 06 meses)	2) Idade de início de sintomas (clínico)		Anos	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A. Descuido	Ausente (0)	Presente (1)	3) Presença de vários desses sintomas antes dos 12 anos?	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	B. Atenção	Ausente (0)	Presente (1)	NÃO	SIM
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C. Escutar	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	D. Instruções	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E. Organização	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F. Evita tarefas	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	G. Perde	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	H. Distração	Ausente (0)	Presente (1)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I. Esquece	Ausente (0)	Presente (1)		
			Critério C			
			CONTEXTOS (atual – últimos 06 meses)			
			3A. Estudos	Ausente (0)	Presente (1)	Clinica (2) NA (3)
			3B. Trabalho	Ausente (0)	Presente (1)	Clinica (2) NA (3)
			3C. Casa	Ausente (0)	Presente (1)	Clinica (2) NA (3)
			3D. Outro	Ausente (0)	Presente (1)	Clinica (2) NA (3)
			Especifique: <input type="text"/>			
			Critério D			
			PREJUÍZO: Ausente (0) Presente (1) Clínico (2)			
			Critério E			
			Sintomas não podem ser melhor explicados por outra condição? Qual? _____		NÃO	SIM
			Sintomas presentes somente quando a condição referente ao critério E está ativa: _____			
			DIAGNÓSTICO DE TDAH ADULTO (DSM-5)			
			Presente: A, B, D e E positivos (idade de início não exclui por princípio); Remissão parcial/subliminar: 3 ou mais sintomas em ao menos uma das dimensões, sem atingir 5 sintomas em nenhuma, COM PREJUÍZO (a critério do clínico: positivar quando sintomas estiverem presentes em somente um contexto);			
			Ausente (0)		Presente (1)	
			Subliminar/Síndrome parcial (2)			
			APRESENTAÇÃO ATUAL (DSM-5)			
			Desatento (1)		Hiperativo (2) Combinado (3)	
			GRAU DO RELATO			
			0	1	2	
			Ruim	Razoável	Bom	
Nº de sintomas de desatenção			<input type="text"/>			
Nº de sintomas de hiperatividade			<input type="text"/>			

11.6. ANEXO 6 – PROTOCOLO DO PRODAH-A PARA TC, TOD e TPAS (MINI)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-AINICIAIS NOME: PROTOCOLO: **TRANSTORNO DE OPOSIÇÃO DESAFIANTE**

A. Um padrão de humor raivoso/irritável, de comportamento questionador/desafiante ou índole vingativa com duração de pelo menos seis meses, como evidenciado por pelo menos quatro sintomas de qualquer das categorias seguintes e exibido na interação com pelo menos um indivíduo que não seja um irmão.

HUMOR RAIVOSO/IRRITÁVEL

1. Você perde a paciência ou a calma frequentemente? Você se descontrola quando contrariado?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

2. Você é frequentemente muito sensível a chateações ou se incomoda, se aborrece, facilmente? Mesmo por fatos que parecem sem importância?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

3. Frequentemente você fica raivoso ou ressentido com facilidade?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

COMPORTAMENTO QUESTIONADOR/DESAFIANTE

4. Você frequentemente discute com figuras de autoridade (pais, chefe, supervisor, orientador, etc)?
No passado, argumentava frequentemente com adultos?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

5. Você frequentemente desafia, resiste ou se recusa a realizar tarefas e pedidos de pessoas em posição de autoridade? Tem dificuldade em seguir regras e as desobedece com frequência?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

6. Você frequentemente faz as coisas para incomodar/ aborrecer propositalmente outras pessoas?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

7. Você frequentemente culpa ou responsabiliza os outros por seus erros ou mau comportamento? Tenta passar para os outros a responsabilidade?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

ÍNDOLE VINGATIVA

8. Você agiu com maldade ou foi vingativo pelo menos duas vezes em um período de 06 meses (na infância - passado)? E/ou duas vezes nos últimos seis meses (atual)?

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

- B.** Os sintomas devem causar sofrimento para si ou para outros, ou prejuízo social, acadêmico ou ocupacional:

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

- C.** O transtorno não deve ocorrer apenas no transcurso de um transtorno psicótico, por uso de substâncias, depressivo ou bipolar:

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

DIAGNÓSTICO

PARA PREENCHER OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS, 4 DOS SINTOMAS ACIMA (CRITÉRIO A) DEVEM SER POSITIVOS, ASSIM COMO OS CRITÉRIOS B e C.

PASSADO Ausente (0) Presente (1)

ATUAL Ausente (0) Presente (1)

Idade de início: Anos

Idade de remissão: Anos

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

TRANSTORNO DE CONDUTA E TRANSTORNO DE PERSONALIDADE ANTISSOCIAL

TRANSTORNO DE CONDUTA	Antes dos 15 anos		Atual	
1. Provoca, ameaça ou intimida	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
2. Inicia brigas físicas	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
3. Usou arma, bastão, tijolo, faca, ...	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
4. Fisicamente cruel com pessoas	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
5. Fisicamente cruel com animais	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
6. Roubou c/ confronto c/ vítima	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
7. Forçou atividade sexual	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
8. Provocação de incêndios	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
9. Destruiu propriedade	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
10. Invadiu casa, edifício, carro	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
11. Mentiu p/ obter bens ou favores	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
12. Furtou itens de valor	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
13. Passou noite fora de casa (início antes dos 13a)	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
14. Fugiu de casa (pelo menos 2 vezes, morando c/ pais)	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
15. Mata aula/compromisso (início antes dos 13a)	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)

DIAGNÓSTICO DE TC:	Antes dos 15 anos		Atual	
3 ou mais sintomas acima estão presentes	Não (0)	Sim (1)	Não (0)	Sim (1)
Idade de início dos sintomas: <input style="width: 50px;" type="text"/>				

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE ANTISSOCIAL		
1. Fracasso em conformar-se às normas sociais com relação a comportamentos legais, indicado pela execução repetida de atos que constituem motivo de detenção	Não (0)	Sim (1)
2. Propensão para enganar, indicada por mentir repetidamente, usar nomes falsos ou ludibriar os outros para obter vantagens pessoais ou prazer	Não (0)	Sim (1)
3. Impulsividade ou fracasso em fazer planos para o futuro	Não (0)	Sim (1)
4. Irritabilidade e agressividade, indicadas por repetidas lutas corporais ou agressões físicas	Não (0)	Sim (1)
5. Descaso irresponsável pela segurança própria ou alheia	Não (0)	Sim (1)
6. Irresponsabilidade reiterada, indicada por um repetido fracasso em manter um comportamento laboral consistente ou honrar obrigações financeiras	Não (0)	Sim (1)
7. Ausência de remorso, indicada por indiferença ou racionalização por ter ferido, maltratado ou roubado outra pessoa	Não (0)	Sim (1)

DIAGNÓSTICO DE TPAS:	Não (0)	Sim (1)
3 ou mais sintomas de TPAS estão presentes (e há ao menos 2 sintomas de TC antes dos 15 anos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se não marcar SIM, colocar idade de remissão do TC: <input style="width: 50px;" type="text"/>		

11.7. ANEXO 7 – FRAGMENTO ILUSTRATIVO DO PROTOCOLO PARA TUS: TRIAGEM PARA TUS, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-5 E SCID

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM DO USO DE ÁLCOOL, TABACO E OUTRAS SUBSTÂNCIAS (ASSIST)

1. Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. Derivados do tabaco	0	3
b. Bebidas alcoólicas	0	3
c. Maconha	0	3
d. Cocaína, crack	0	3
e. Anfetaminas ou êxtase	0	3
f. Inalantes	0	3
g. Hipnóticos/sedativos	0	3
h. Alucinógenos	0	3
i. Opioides	0	3
j. Outras, especificar:	0	3

- ✚ SE "NÃO" em todos os itens investigue:
Nem mesmo quando estava na escola?
- ✚ Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista.
- ✚ Se "SIM" p/ alguma droga, continue com as demais questões.

2. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. Derivados do tabaco	0	2	3	4	6
b. Bebidas alcoólicas	0	2	3	4	6
c. Maconha	0	2	3	4	6
d. Cocaína, crack	0	2	3	4	6
e. Anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	6
f. Inalantes	0	2	3	4	6
g. Hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	6
h. Alucinógenos	0	2	3	4	6
i. Opioides	0	2	3	4	6
j. Outras, especificar:	0	2	3	4	6

- ✚ Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2, pule para a questão 6. Se outras respostas, continue com as demais questões.

3. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. Derivados do tabaco	0	3	4	5	6
b. Bebidas alcoólicas	0	3	4	5	6
c. Maconha	0	3	4	5	6
d. Cocaína, crack	0	3	4	5	6
e. Anfetaminas ou êxtase	0	3	4	5	6
f. Inalantes	0	3	4	5	6
g. Hipnóticos/sedativos	0	3	4	5	6
h. Alucinógenos	0	3	4	5	6
i. Opioides	0	3	4	5	6
j. Outras, especificar:	0	3	4	5	6

4. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de (primeira droga, depois a segunda droga, etc) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. Derivados do tabaco	0	4	5	6	7
b. Bebidas alcoólicas	0	4	5	6	7
c. Maconha	0	4	5	6	7
d. Cocaína, crack	0	4	5	6	7
e. Anfetaminas ou êxtase	0	4	5	6	7
f. Inalantes	0	4	5	6	7
g. Hipnóticos/sedativos	0	4	5	6	7
h. Alucinógenos	0	4	5	6	7
i. Opioides	0	4	5	6	7
j. Outras, especificar:	0	4	5	6	7

Transtornos Relacionados a Substâncias

Transtornos por Uso de Substâncias

Características

A característica essencial de um transtorno por uso de substâncias consiste na presença de um agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando o uso contínuo pelo indivíduo apesar de problemas significativos relacionados à substância. Como se observa na Tabela 1, o diagnóstico de um transtorno por uso de substância pode se aplicar a todas as 10 classes incluídas neste capítulo, com exceção da cafeína. Para determinadas classes, alguns sintomas são menos salientes e, em uns poucos casos, nem todos os sintomas se manifestam (p. ex., não se especificam sintomas de abstinência para transtorno por uso de fenciclidina, transtorno por uso de outros alucinógenos nem transtorno por uso de inalantes).

Uma característica importante dos transtornos por uso de substâncias é uma alteração básica nos circuitos cerebrais que pode persistir após a desintoxicação, especialmente em indivíduos com transtornos graves. Os efeitos comportamentais dessas alterações cerebrais podem ser exibidos nas recaídas constantes e na fissura intensa por drogas quando os indivíduos são expostos a estímulos relacionados a elas. Uma abordagem de longo prazo pode ser vantajosa para o tratamento desses efeitos persistentes da droga.

De modo geral, o diagnóstico de um transtorno por uso de substância baseia-se em um padrão patológico de comportamentos relacionados ao seu uso. Para auxiliar a organização, pode-se considerar que as condições sob "Critério A" encaixam-se nos agrupamentos gerais de *baixo controle, deterioração social, uso arriscado e critérios farmacológicos*. O baixo controle sobre o uso da substância é o primeiro grupo de critérios (Critérios 1-4). O indivíduo pode consumir a substância em quantidades maiores ou ao longo de um período maior de tempo do que pretendido originalmente (Critério 1). O indivíduo pode expressar um desejo persistente de reduzir ou regular o uso da substância e pode relatar vários esforços malsucedidos para diminuir ou descontinuar o uso (Critério 2). O indivíduo pode gastar muito tempo para obter a substância, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos (Critério 3). Em alguns casos de transtornos mais graves por uso de substância, praticamente todas as atividades diárias do indivíduo giram em torno da substância. A fissura (Critério 4) se manifesta por meio de um desejo ou necessidade intensos de usar a droga que podem ocorrer a qualquer momento, mas com maior probabilidade quando em um ambiente onde a droga foi obtida ou usada anteriormente. Demonstrou-se também que a fissura envolve condicionamento clássico e está associada à ativação de estruturas específicas de recompensa no cérebro. Investiga-se a fissura ao perguntar se alguma vez o indivíduo teve uma forte necessidade de consumir a droga a ponto de não conseguir pensar em mais nada. A fissura atual costuma ser usada como medida de resultado do tratamento porque pode ser um sinal de recaída iminente.

O prejuízo social é o segundo grupo de critérios (Critérios 5-7). O uso recorrente de substâncias pode resultar no fracasso em cumprir as principais obrigações no trabalho, na escola ou no lar (Critério 5). O indivíduo pode continuar o uso da substância apesar de apresentar problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos (Critério 6). Atividades importantes de natureza social, profissional ou recreativa podem ser abandonadas ou reduzidas devido ao uso da substância (Critério 7). O indivíduo pode afastar-se de atividades em família ou passatempos a fim de usar a substância.

O uso arriscado da substância é o terceiro grupo de critérios (Critérios 8 e 9). Pode tomar a forma de uso recorrente da substância em situações que envolvem risco à integridade física (Critério 8). O indivíduo pode continuar o uso apesar de estar ciente de apresentar um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que provavelmente foi causado ou exacerbado pela substância (Critério 9). A questão fundamental na avaliação desse critério não é a existência do problema, e sim o fracasso do indivíduo em abster-se do uso da substância apesar da dificuldade que ela está causando.

Os critérios farmacológicos são o grupo final (Critérios 10 e 11). A tolerância (Critério 10) é sinalizada quando uma dose acentuadamente maior da substância é necessária para obter o efeito desejado ou quando um efeito acentuadamente reduzido é obtido após o consumo da dose habitual. O grau em que a tolerância se desenvolve apresenta grande variação de um indivíduo para outro, assim como de uma substância para outra, e pode envolver uma variedade de efeitos sobre o sistema nervoso central. Por exemplo, tolerância a depressão respiratória e tolerância a sedação e coordenação motora podem se desenvolver em ritmos diferentes, dependendo da substância. A tolerância pode ser difícil de determinar apenas pela história, e testes de laboratório podem ser úteis (p. ex., níveis elevados da substância no sangue com poucas evidências de intoxicação sugerem boa chance de tolerância). A tolerância também deve ser diferenciada da variação individual na sensibilidade inicial aos efeitos de substâncias específicas. Por exemplo, algumas pessoas que consomem álcool pela primeira vez apresentam pouquíssimas evidências de intoxicação com três ou quatro doses, enquanto outras com o mesmo peso e história de consumo de álcool apresentam fala arrastada e incoordenação.

Abstinência (Critério 11) é uma síndrome que ocorre quando as concentrações de uma substância no sangue ou nos tecidos diminuem em um indivíduo que manteve uso intenso prolongado. Após desenvolver sintomas de abstinência, o indivíduo tende a consumir a substância para aliviá-los. Os sintomas de abstinência apresentam grande variação de uma classe de substâncias para outra, e conjuntos distintos de critérios para abstinência são fornecidos para as classes de drogas. Sinais fisiológicos marcados e, geralmente, de fácil aferição são comuns com álcool, opioides e com sedativos, hipnóticos e ansiolíticos. Os sinais e sintomas de abstinência de estimulantes (anfetaminas e cocaína), bem como de tabaco e *Cannabis*, costumam estar presentes, mas são menos visíveis. Não foi documentada abstinência significativa em seres humanos após o uso repetido de fenciclidina, de outros alucinógenos e de inalantes; portanto, esse critério não foi incluído no caso dessas substâncias. Não são necessárias tolerância nem abstinência para um diagnóstico de transtorno por uso de substância. Contudo, na maioria das classes de substâncias, história prévia de abstinência está associada a um curso clínico mais grave (i.e., início mais precoce de transtorno por uso de substância, níveis mais elevados de consumo de substância e uma quantidade maior de problemas relacionados a substâncias).

Sintomas de tolerância e abstinência que ocorrem durante o tratamento médico adequado com medicamentos receitados (p. ex., analgésicos opioides, sedativos, estimulantes) são especificamente *desconsiderados* ao se diagnosticar um transtorno por uso de substância. Houve casos em que o surgimento de tolerância farmacológica normal e esperada e de abstinência durante o curso de tratamento médico conduziu ao diagnóstico equivocado de "adição" mesmo quando estes eram os únicos sintomas presentes. Indivíduos cujos *únicos* sintomas são os decorrentes de tratamento médico (i.e., tolerância e abstinência como parte de assistência médica quando os medicamentos são usados conforme prescritos) não devem ser diagnosticados unicamente com base nesses sintomas. Contudo, medicamentos com receita podem ser usados de forma inadequada, e pode-se diagnosticar corretamente um transtorno por uso de substância quando houver outros sintomas de comportamento compulsivo de busca por drogas.

Gravidade e Especificadores

Os transtornos por uso de substâncias ocorrem em uma ampla gama de gravidade, desde leve até grave, a qual se baseia na quantidade de critérios de sintomas confirmados. Em uma estimativa geral de gravidade, um transtorno por uso de substância *leve* é sugerido pela presença de dois ou três sintomas; *moderado*, por quatro ou cinco sintomas; e *grave*, por seis ou mais sintomas. A mudança da gravidade ao longo do tempo também reflete a redução ou o aumento na dose e/ou na frequência do uso da substância, conforme avaliação do relato do próprio indivíduo, do relato de outras pessoas cientes do caso, de observações do clínico e exames biológicos. Os especificadores do curso e os especificadores de características descritivas a seguir também estão disponíveis para os transtornos por uso de substâncias: "em remissão inicial", "em remissão sustentada", "em terapia de manutenção" e "em ambiente protegido", e suas definições estão inseridas nos respectivos conjuntos de critérios.

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

**TRANSTORNOS POR USO
DE SUBSTÂNCIAS**

**Transtorno por uso de
Álcool**

---DSM-5---

→ se não há indícios de problemas relacionados ao uso de álcool marcar *Diag.* = 0 e ir para outras substâncias

Se há indícios completar questões até o fim a

Lista critérios DSM-5:

E 1) 0 1
E 2) 0 1
E 3) 0 1
E 4) 0 1
E 5) 0 1
E 6) 0 1
E 7) 0 1
E 8) 0 1
E 9) 0 1
E 10) 0 1
E 11) 0 1
E 12) 0 1

Diagnóstico 0 1

E 13) data de início do agrupamento dos sintomas (ao menos 2 sintomas em um período de 12 meses): _____

Remissão: 0 1

Há quantos anos: _____

Leve

Moderado

Grave

**Transtorno por uso de
Outras Substâncias**

Qual? E14 até E22:

---DSM-5---

→ se não há indícios de problemas relacionados ao uso de substâncias marcar *Diag.* = 0 e ir para Transtornos de Ansiedade

Se há indícios completar questões até o fim a

Lista critérios DSM-5:

E 23) 0 1
E 24) 0 1
E 25) 0 1
E 26) 0 1
E 27) 0 1
E 28) 0 1
E 29) 0 1
E 30) 0 1
E 31) 0 1
E 32) 0 1
E 33) 0 1
E 34) 0 1

Diagnóstico 0 1

E 35) Idade de início do agrupamento dos sintomas (ao menos 2 sintomas em um período de 12 meses): _____

Remissão: 0 1

Há quantos anos: _____

E 36) Leve

Moderado

Grave

**Transtorno por uso de
Outras Substâncias**

Qual substância? _____

---DSM-5---

→ se não há indícios de problemas relacionados ao uso de substâncias marcar *Diag.* = 0 e ir para Transtornos de Ansiedade

Se há indícios completar questões até o fim a

Lista critérios DSM-5:

E 23) 0 1
E 24) 0 1
E 25) 0 1
E 26) 0 1
E 27) 0 1
E 28) 0 1
E 29) 0 1
E 30) 0 1
E 31) 0 1
E 32) 0 1
E 33) 0 1
E 34) 0 1

Diagnóstico 0 1

E 35) Idade de início do agrupamento dos sintomas (ao menos 2 sintomas em um período de 12 meses): _____

Remissão: 0 1

Há quantos anos: _____

E 36) Leve

Moderado

Grave

11.8. ANEXO 8 - FRAGMENTO ILUSTRATIVO DO PROTOCOLO PARA TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME:

PROTOCOLO:

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Transtorno do Pânico (Geral)

F 1) 0 1

→ se negativo, marcar *Diag.* = 0,
marcar *Diag.* = 0 e ir para F.23

F2) 0 1

F3) 0 1

F4) 0 1

F5) 0 1

F6) 0 1

F7) 0 1

F8) 0 1

F9) 0 1

F10) 0 1

F11) 0 1

F12) 0 1

F13) 0 1

F14) 0 1

F15) pelo menos 4 de 13

F16) 0 1

→.....

F 17) Preoc. Implic. e conseq.

Ataque

F 18) alterações comport. pelos
ataques

F 19) F17 ou F18+ 0 1

F 20) não

devido á 0 1

SUBS/CMG

→.....

→ se nenhum dos critérios, marcar

Diag. = 0, e ir para F.23

F 21) não devido a
outro Dx 0 1

F22. Diagnóstico 0 1

Idade de início: _____

Cronologia do Transtorno do Pânico

Atual

Gravidade:

1 Leve

2 Moderado

3 Grave

OU

Passado

Remissão:

4 Remissão parcial

5 Remissão total

6 Recuperado

Há quantos anos em
remissão: _____

Agorafobia

F 23)

1) 0 1

2) 0 1

3) 0 1

4) 0 1

5) 0 1

Os pelo menos dois
positivos 0 1
(e sem pânico)

F24) 0 1

F25) 0 1

F26) 0 1

F27) 0 1

F28) 0 1

F29) 0 1

F30) 0 1

F31) 0 1

Diagnóstico 0 1

Idade de início: _____

Cronologia da Agorafobia sem Pânico

Atual

Gravidade:

1 Leve

2 Moderado

3 Grave

OU

Passado

4 Remissão parcial

5 Remissão total

6 Recuperado

Há quantos anos em
remissão? _____

Fobia Social

Qualquer 0 abaixo marcar *Diag.* =
0 e dar SKIP F42.

F32) 0 1

F33) 0 1

F34) 0 1

F35) 0 1

F36) 0 1

F37) 0 1

F38) 0 1

F39) 0 1

F40) 0 1

F41) 0 1

Diagnóstico 0 1

Idade de
início: _____

Objeto da fobia: _____

11.9. ANEXO 9 - FRAGMENTO ILUSTRATIVO DO PROTOCOLO PARA TRANSTORNOS DO HUMOR

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS

ProDAH-A

INICIAIS NOME: _____

PROTOCOLO: _____

Episódio Maníaco Passado

A 54) 0 1

→ se negativo, marcar *Diag.* = 0, e ir para A.78

A 55) 0 1

→ se negativo, marcar A.28
Diag. = 0 e ir para A.33

A 56) 0 1

A 57) 0 1

A 58) 0 1

A 59) 0 1

A 60) 0 1

A 61) 0 1

A 62) 0 1

A 63) Ao menos 3(4) de 7 0 1
se negativo, marcar *Diag.* = 0 e ir para A.78

A 64) (incapacitação) 0 1

→.....

A 65) (não por subs./CM) 0 1

→.....

Diagnóstico 0 1

Idade no 1º episódio: _____

Quantos episódios no passado? _____
Há quantos anos o último? _____

→ Marque *Diag.* = 0 em (Episódio Hipomaniaco passado) e vá para A.78 (Transtorno Distímico)

Episódio Hipomaniaco Passado

A 66) 0 1

→ se negativo, marcar *Diag.* = 0 e ir para A.78

A 67) 0 1

A 68) 0 1

A 69) 0 1

A 70) 0 1

A 71) 0 1

A 72) 0 1

A 73) 0 1

Ao menos 3(4) de 7 0 1
→ se negativo, marcar *Diag.* = 0 e ir para A.78

A 74) (mudança func.) 0 1

→.....

A 75) (outros notam) 0 1

→.....

A 76) (não incapacita) 0 1

→.....

A 77) (não subst./CM) 0 1

→.....

Diagnóstico 0 1

Idade no 1º episódio: _____

Quantos episódios no passado? _____
Há quantos anos o último? _____

Transtorno Depressivo Persistente

A 78) 0 1

→ se negativo, marcar *Diag.* = 0 e ir para B1

A 79) 0 1

A 80) 0 1

A 81) 0 1

A 82) 0 1

A 83) 0 1

A 84) 0 1

A 85) Ao menos 2 de 6 0 1
→ se negativo, marcar *Diag.* = 0 e ir para B1

A 86) (não período 2 meses sem sintomas) 0 1

→.....

A 87) (não bipolar) 0 1

→.....

A 88) (não Trans. Psicótico) 0 1

→.....

A 89) (não subst./CM) 0 1

→.....

A 90) (sofrim./incampac.) 0 1

→.....

Diagnóstico 0 1

Avaliar se houve episódios no passado (quantos): _____

Há quantos anos? _____

Idade no 1º episódio: _____