

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



TESE DE DOUTORADO

**ANÁLISE PROSPECTIVA E RETROSPECTIVA DAS TRAJETÓRIAS DE TDAH DA
INFÂNCIA À IDADE ADULTA**

VITOR CARLOS THUMÉ BREDA

PORTO ALEGRE

2019

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

Tese de Doutorado

**ANÁLISE PROSPECTIVA E RETROSPECTIVA DAS TRAJETÓRIAS DE TDAH DA
INFÂNCIA À IDADE ADULTA**

VITOR CARLOS THUMÉ BREDA

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Eugenio Horacio Grevet

Porto Alegre, Brasil, maio de 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Breda, Vitor Carlos Thumé
ANÁLISE PROSPECTIVA E RETROSPECTIVA DAS TRAJETÓRIAS
DE TDAH DA INFÂNCIA À IDADE ADULTA / Vitor Carlos
Thumé Breda. -- 2019.
107 f.
Orientador: Eugenio Horacio Grevet.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. TDAH. 2. Trajetórias. I. Grevet, Eugenio
Horacio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Eugenio Horacio Grevet, pela sua disponibilidade, dedicação incansável à pesquisa e ao ensino, e pelo exemplo de que buscar a verdade é difícil, mas recompensador.

Aos professores Luis Augusto Paim Rohde e Claiton Henrique Dotto Bau por acreditarem no potencial humano que ajudam a formar.

A todos os colegas do Programa de Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (ProDAH), que ao longo dos anos acabaram se tornando também amigos. Em especial aos colegas Eduardo Schneider Vitola e Diego Rovaris pela disponibilidade em auxiliar na análise e compreensão dos dados estudados.

Aos colegas de Pelotas pelo planejamento e execução primordiais de um trabalho que envolve um esforço coletivo gigantesco.

Aos membros da banca, professores Maria Paz Hidalgo, Mario Louzã, Paulo Mattos e Ana Soledade, que aceitaram prontamente o convite para participar da banca de avaliação.

Às servidoras Clarissa Paim e Claudia Grabinski pela competência com que auxiliam em todos os processos necessários para o exercício da pesquisa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao PPG de Psiquiatria, ao CNPq, CAPES e demais instituições financiadoras da pesquisa no Brasil, pelo ambiente que propiciaram para minha formação como médico, psiquiatra e pesquisador.

Aos pacientes e seus familiares que participaram dos estudos aqui descritos, e para os quais dedicamos nossos esforços.

Aos meus amigos de fora da área da pesquisa que contribuíram, muitas vezes sem saber, para meu crescimento pessoal e profissional.

À minha irmã, Laura Thumé Breda, por me ensinar a dividir, por sua alegria e amizade, e por me ajudar a ver que se pode levar a vida de forma leve.

À minha mãe, Beatriz Helena Thumé Breda, pelo amor incondicional que sempre demonstrou e por me ensinar a prezar pela excelência.

Ao meu pai, Renato Lajús Breda, pelo exemplo de profissional e ser humano que me guiou ao longo da vida.

RESUMO

O TDAH passou por diversas mudanças conceituais ao longo dos anos. A avaliação em adultos leva em consideração o relato retrospectivo de sintomas, uma vez que é necessária a presença de diversos sintomas do transtorno na infância, mesmo sem evidências empíricas que suportem o procedimento. Por outro lado, estudos populacionais recentes demonstraram que os casos com TDAH na infância não são os mesmos indivíduos com TDAH na vida adulta. Esses achados questionam o conceito teórico que define o TDAH como um transtorno estritamente neurodesenvolvimental e com início na infância. A presente tese visa a investigar a validade do critério de idade de início baseado no relato retrospectivo de sintomas, e a auxiliar na compreensão e esclarecimento a respeito dos casos de TDAH detectados na vida adulta. No primeiro estudo, buscamos avaliar a acurácia da recordação de adultos de sintomas de TDAH ocorridos na infância, em uma amostra populacional. Nossos achados demonstram que o critério de idade de início não deve ser baseado apenas em relatos retrospectivos, uma vez que esse relato não apresenta acurácia suficiente para ser confiável, e características clínicas e psicossociais parecem influenciar pouco a qualidade do relato. Em um segundo estudo, detectamos independentemente do critério retrospectivo de idade de início, através da análise de classes latentes, a existência de uma trajetória com sintomas persistentes de TDAH (neurodesenvolvimental) em 73,0% dos casos, e outra trajetória com sintomas ascendentes, provavelmente responsável pelos casos de TDAH com início tardio. A trajetória ascendente correlacionou-se com o sexo feminino, fobia social, maior quociente de inteligência e maior escolaridade. O conjunto de resultados apresentados nesta tese contribui de forma relevante para o aperfeiçoamento do processo diagnóstico do TDAH em adultos e na compreensão da evolução dos sintomas ao longo da vida.

Palavras-chave: TDAH, adultos, viés de memória, trajetórias, longitudinal, população.

ABSTRACT

ADHD has undergone several conceptual changes over the years. The evaluation in adults takes into account the retrospective self-report of symptoms, since the presence of several symptoms of the disorder in childhood is necessary, even without empirical evidences supporting that criterion. On the other hand, recent population studies have shown that childhood ADHD cases are not the same as those with ADHD in adult life. These findings have challenged the theoretical concept that defines ADHD as a strictly neurodevelopmental and childhood-onset disorder. The aim of this thesis is to investigate the validity of the age-of-onset criterion based on the retrospective report of symptoms and to assist in understanding and clarifying what are those cases of ADHD detected in adulthood. In the first study, we sought to evaluate the recall accuracy of adults regarding childhood ADHD symptoms in a population-based sample. Our findings demonstrate that the age-of-onset criterion should not be based only on retrospective reports, since the recall of childhood symptoms does not present sufficient accuracy to be reliable, and clinical and psychosocial characteristics seem to have little influence in the quality of the report. In a second study, we detected, independently of the retrospective age-of-onset criterion, through the analysis of latent classes, the existence of a trajectory with persistent symptoms of ADHD (neurodevelopmental) in 73.0% of the cases, and another trajectory with ascending symptoms, probably responsible for late-onset ADHD cases. The ascending trajectory correlated with the female sex, social phobia, higher intelligence quotient and higher schooling. The set of results presented in this thesis contributes in a relevant way to the improvement of the diagnostic process of ADHD in adults and to the understanding of the evolution of symptoms of ADHD from childhood to adulthood.

Key words: ADHD, adults, recall bias, trajectories, longitudinal, population.

SUMÁRIO

1	ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
2	INTRODUÇÃO.....	10
2.1	Considerações gerais sobre o TDAH.....	10
2.2	Considerações históricas sobre o TDAH.....	11
2.3	O diagnóstico de TDAH.....	13
2.4	O diagnóstico de TDAH em adultos.....	14
2.5	O viés de memória.....	18
2.6	O curso do TDAH ao longo da vida.....	22
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	Objetivo Geral.....	28
3.2	Objetivos Específicos.....	28
4	JUSTIFICATIVAS.....	29
5	HIPÓTESES.....	30
6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	31
7	ARTIGO #1.....	32
8	ARTIGO #2.....	64
9	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
10	REFERÊNCIAS.....	88
11	ANEXOS.....	98

1 ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHD - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

APA - American Psychiatric Association

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

FBB-ADHS - *Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit /
Hyperaktivitätsstörungen* (ADHD Symptoms Checklist)

LCMM - Latent Class Mixed Model

MDQ - Mood Disorder Questionnaire

MTA - Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

QI - Quociente de Inteligência

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

WHO – World Health Organization

2 INTRODUÇÃO

2.1 Considerações gerais sobre o TDAH

O Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade é um transtorno mental caracterizado pela presença de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade que levam a prejuízos significativos na vida dos indivíduos afetados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O TDAH é a condição mais comumente diagnosticada na infância e na adolescência (SAYAL et al., 2018), mas podendo persistir na idade adulta em uma grande proporção dos casos iniciados na infância (FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006). Outras comorbidades psiquiátricas são observadas com elevada frequência nos indivíduos diagnosticados com TDAH, em especial os transtornos depressivos, de ansiedade, de conduta e por uso de substâncias (FARAONE et al., 2015). Esses indivíduos têm um risco até quatro vezes maior, quando comparados com a população geral, de apresentarem outros transtornos psiquiátricos (LARSON et al., 2011).

Em crianças a sua prevalência atinge 5,7% da população (POLANCZYK et al., 2007), enquanto é observado em 2,5% dos adultos (FAYYAD et al., 2007). Fatores ambientais e genéticos contribuem para o surgimento do TDAH. Assim, trata-se de uma condição de etiologia multifatorial, sendo um dos transtornos psiquiátricos que apresenta maior herdabilidade, com taxas descritas de até 70% (FRANKE; NEALE; FARAONE, 2009; LARSSON et al., 2012). O tratamento do TDAH inclui abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas (KOOIJ et al., 2019). Dentre os psicofármacos, os com maior tamanho de efeito são os estimulantes, como o Metilfenidato e a Lisdexanfetamina (CASTELLS et al., 2011). Indivíduos com TDAH apresentam melhores desfechos de longo-prazo quando comparados com indivíduos não tratados. Aqueles não tratados apresentam maiores prejuízos no desempenho social, acadêmico, profissional e no bem-estar e saúde geral (COGHILL et al., 2017).

Pouco é conhecido sobre a evolução dos sintomas de TDAH ao longo da vida na população em geral. Em estudos clínicos, o acompanhamento de pacientes que foram diagnosticados na infância demonstrou a existência de um decréscimo de sintomas com o passar da idade, que ocorre em maior intensidade para os sintomas de hiperatividade (FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006). Um estudo que acompanhou pacientes diagnosticados na vida adulta observou que um terço dos

indivíduos não mantiveram o diagnóstico 7 anos após a avaliação inicial, e 12,4% tiveram remissão completa (KARAM et al., 2015). Esses dados foram replicados em um estudo escandinavo que acompanhou por 6 anos pacientes diagnosticados na vida adulta (EDVINSSON; EKSELIUS, 2018), demonstrando novamente que um terço da amostra não tinha mais critérios suficientes para o diagnóstico na avaliação de follow-up. Já os estudos que acompanharam populações demonstraram que os indivíduos com TDAH na infância não parecem ser os mesmos com TDAH na vida adulta, o que gerou um intenso debate no meio acadêmico (ASHERSON; AGNEW-BLAIS, 2019; CAYE et al., 2017; FRANKE et al., 2018).

2.2 Considerações Históricas

Mesmo sendo um transtorno muito estudado em psiquiatria, muitos ainda criticam o diagnóstico de TDAH como sendo “artificial” (MONCRIEFF; TIMIMI, 2010). Na visão dos críticos, o transtorno estaria relacionado às pressões relacionadas à vida na sociedade ocidental moderna, ou seria um diagnóstico a serviço da indústria farmacêutica (MONCRIEFF; RAPLEY; TIMIMI, 2014; MONCRIEFF; TIMIMI, 2011). Entretanto, referências históricas de períodos anteriores ao da concepção nosológica atual não corroboram essa visão. Da mesma forma, dados empíricos demonstram que o TDAH é uma condição prevalente em todas as culturas (BAUERMEISTER et al., 2010) e que nos últimos anos não ocorreu uma “explosão” no número de diagnósticos realizados na população (POLANCZYK et al., 2014).

A primeira descrição conhecida de uma síndrome caracterizada pela desatenção e hiperatividade/impulsividade remonta à Grécia Antiga e foi descrita há mais de 2300 anos pelo filósofo Teofrasto (372 a.C. - 287 a.C.), em seu livro *Characters*. Nesse livro, Teofrasto apresenta 40 personagens diferentes, e, dentre eles, no capítulo XIII, descreve “O Homem Obtuso”, um cidadão grego que comete diversos erros e atrapalhões devido a seus sintomas de desatenção e hiperatividade (RUSTEN et al., 2002).

Apesar de muitos autores falarem sobre a função mental da desatenção e hiperatividade, foi somente no século XVIII que as patologias primárias da desatenção foram mencionadas nos tratados médicos. O alemão Melchior Adam Weikard (27 de abril de 1742 – 25 de julho de 1803), no seu tratado “Der Philosophische Arzt”, de 1775, descreve pessoas com quadros semelhantes ao TDAH do tipo desatento no capítulo intitulado “Atenção Volúvel” (SCHMITT, 1970). Nesse texto, Weikard

descreve as características clínicas, as consequências em longo prazo, e os possíveis tratamentos para o quadro. Ainda, em 1798, o médico escocês Alexander Crichton (2 de dezembro de 1763 - 4 de junho de 1856), também faz um relato bem mais detalhado e estruturado em seu livro sobre doenças mentais “Inquiry”, no capítulo II “On Attention and its Diseases”, de casos de adultos com um fenótipo que se assemelha muito ao que observamos em indivíduos adultos com TDAH, inclusive mencionando que alguns destes indivíduos tinham uma tendência à inquietude e à hiperatividade (CRICHTON, 1978). Lamentavelmente, esses trabalhos sobre transtornos da atenção não ganharam notoriedade na comunidade médica do século XIX e foram esquecidos após a morte de seus autores.

Heinrich Hoffmann (13 de junho de 1809 – 20 de setembro de 1894), psiquiatra alemão que trabalhou em Frankfurt no final do século XIX e início do século XX, escreveu em 1845 um livro “caseiro”, para dar de presente de natal para seus filhos. No livro que se tornou um sucesso mundial, intitulado “Der Struwwelpeter” (“João Felpudo” na versão brasileira), o autor descreveu histórias de crianças com comportamentos inapropriados e suas graves consequências. Esse livro se tornou referência no campo do TDAH, porque, dentre as histórias que Hoffmann criou, duas personagens tinham características muito semelhantes às quais hoje encontramos nos indivíduos diagnosticados com TDAH. A primeira história é “O cheira-céu”, sobre um menino muito distraído que cai no rio Meno e precisa ser resgatado por adultos para não morrer afogado. A outra, “Tonico Balança-E-Cai”, é sobre um menino hiperativo que torna as refeições familiares um verdadeiro pesadelo (HOFFMANN; CAVALCANTI, 2011).

O retorno à literatura médica se dá em 1903 na revista *The Lancet*, com a publicação de três palestras do pai da pediatria mundial, o inglês George F. Still (27 de fevereiro de 1868 – 28 de junho de 1941), proferidas na renomada Goulstonian’s Lectures de 1902, uma delas intitulada “Uma condição psíquica anormal em crianças” (STILL, 1902). Nessa série de palestras, Still descreve o quadro clínico em crianças (15 meninos e 5 meninas) caracterizado por graves problemas de conduta, que foram atribuídas, baseadas em trabalhos do pai da psicologia americana William James (11 de janeiro de 1842 – 27 de agosto de 1910), aos problemas atencionais que muitos destes meninos também sofriam. No texto original, Still adverte que estas eram especulações que não deveriam ser levadas muito a sério sem comprovação. A partir deste trabalho, quadros semelhantes ao TDAH passaram a ser considerados

transtornos mentais de início na infância e com forte características clínicas de hiperatividade e alterações de conduta. Apesar disso, Still descreve o curso ao longo da vida do transtorno de conduta, demonstrando que em alguns casos poderiam ter continuidade na vida adulta.

Desde então, o TDAH passou ser conceitualizado como um transtorno da infância ocorrendo predominantemente em meninos, com tendências ao transtorno de conduta grave (STILL, 2006). Entretanto, estudos posteriores mostraram que isso não correspondia à realidade clínica, e que o transtorno não necessariamente estava associado com transtorno de conduta ou com uma predominância do sexo masculino (VITOLA et al., 2012). Em adultos, estudos apontam na verdade para um número maior de mulheres afetadas (KOOIJ et al., 2005; MATTE et al., 2015; VITOLA et al., 2017).

2.3 O Diagnóstico do TDAH

Na infância, o diagnóstico do TDAH é realizado essencialmente através de entrevista clínica com o paciente, familiares e professores. Sintomas característicos mais intensos do que o esperado para o estágio de desenvolvimento neuropsicomotor da criança devem estar presentes para a realização do diagnóstico (ADLER; COHEN, 2004; FEIFEL, 1996; HAAVIK et al., 2010; WENDER; WOLF; WASSERSTEIN, 2001). Não são necessários exames complementares de rotina, exceto na suspeita de patologia clínica que mimetize o TDAH ou contraindique o tratamento com psicofármacos (OLFSON et al., 2012).

Na tentativa de melhor caracterizar o transtorno, diversas modificações em seus critérios diagnósticos foram realizadas ao longo dos anos (MATTE; ROHDE; GREVET, 2012). Esses critérios estão presentes nos manuais diagnósticos utilizados em ambientes clínicos ou de pesquisa, sendo os mais utilizados no Brasil o CID-10, da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992), e o DSM-5, da Associação Psiquiátrica Americana (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Por ser o mais utilizado em ambientes de pesquisa, o DSM-5 será utilizado como padrão no desenvolvimento desta tese.

2.4 O Diagnóstico do TDAH em Adultos

Até a edição anterior do DSM (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), o diagnóstico em adultos poderia ser realizado na presença de seis de nove sintomas de desatenção e/ou seis de nove sintomas de hiperatividade/impulsividade. Os sintomas deveriam iniciar antes dos sete anos de idade e causar prejuízos marcantes em duas ou mais áreas da vida do indivíduo, como por exemplo em casa e nos estudos. Ainda, os sintomas não deveriam ser explicados por psicose ou autismo (tabela 1).

Tabela 1:

Critérios diagnósticos do DSM-IV para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (APA, 2000)

A. Tanto (1) ou (2)

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

Desatenção:

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade

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

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

- C. Algum comprometimento causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos (p.ex., na escola e em casa).
- D. Deve haver claras evidências de comprometimento clinicamente importante no funcionamento social, acadêmico ou profissional.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um transtorno global do desenvolvimento, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico, nem são melhor explicados por outro transtorno mental (p.ex., transtorno do humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo ou transtorno de personalidade).

Codificar com base no tipo:

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

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

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

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

Contudo, diversos problemas na operacionalização dos critérios podiam ser observados. Primeiro, a necessidade de início de sintomas antes dos 7 anos de idade não parecia adequada, uma vez que dados empíricos apontavam para a possibilidade de início de sintomas até os 12 anos em aproximadamente 80% dos casos (APPLEGATE et al., 1997; FARAONE et al., 2006; KESSLER et al., 2005; KIELING et al., 2010). Segundo, a presença de 6 sintomas por dimensão não levava em conta os estudos que apontavam para um declínio na intensidade e número de sintomas com o passar do tempo (FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006). Terceiro, a descrição sintomatológica era mais apropriada para ser utilizada para diagnosticar crianças (por exemplo, “frequentemente corre ou escala em demasia em situações impróprias”), mas não adultos com TDAH, que sofrem mais inquietude do que hiperatividade grosseira (MATTE; ROHDE; GREVET, 2012). Por último, a imprecisão na definição de intensidade e frequência de sintomas poderia levar a casos com sintomas relevantes e prejuízo, mas em número insuficiente para o estabelecimento do diagnóstico, a não serem adequadamente identificados e tratados (ROHDE, 2008).

Visando a aumentar a validade e confiabilidade dos critérios, profundas mudanças ocorreram na quinta edição do DSM (tabela 2). A partir do DSM-5, o diagnóstico do TDAH em adultos passou a requerer cinco sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, e não mais seis como no DSM-IV, apesar de evidências apontarem para um ponto de corte de quatro sintomas em adultos como adequado (MATTE et al., 2015). A redação do texto referente a sintomas específicos foi mudada para caracterizar melhor os sintomas na vida adulta, assim como foi melhorada a definição de gravidade dos sintomas. Além disso, é possível diagnosticar

TDAH em pessoas com transtornos do espectro autista e considerar esta última patologia como uma comorbidade. A presença de “vários sintomas” antes dos 12 anos é necessária, independente da presença de prejuízo nessa idade.

Tabela 2:
Critérios diagnósticos do DSM-5 para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (APA, 2013)

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):

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

(1) Desatenção: seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta diretamente de forma negativa as atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- (a) Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades (p. ex., negligencia ou deixa passar detalhes, o trabalho é impreciso).
- (b) Frequentemente tem dificuldade de sustentar a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (p. ex., dificuldade de manter o foco durante aulas, conversas ou leituras prolongadas).
- (c) Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a fala de forma direta (p. ex., parece estar com a cabeça longe, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia).
- (d) Frequentemente não segue instruções e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho (p. ex., começa as tarefas, mas rapidamente perde o foco e facilmente perde o rumo).
- (e) Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades (p. ex., dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e objetos pessoais em ordem; trabalho desorganizado e desleixado; mal gerenciamento do tempo; dificuldade em cumprir prazos).
- (f) Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental sustentado (p. ex., trabalhos escolares ou lições de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparo de relatórios, preenchimento de formulários, revisão de trabalhos longos).
- (g) Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (p. ex., materiais escolares, lápis, livros, instrumentos, carteiras, chaves, documentos, óculos, celular).
- (h) Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos (para adolescentes mais velhos e adultos pode incluir pensamentos não relacionados).
- (i) Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas (p. ex., realizar tarefas, afazeres; para adolescentes mais velhos e adultos, retornar ligações, pagar contas, manter horários agendados).

(2) Hiperatividade e impulsividade: seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta diretamente de forma negativa as atividades sociais e acadêmicas/profissionais:

- (a) Frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira.
- (b) Frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (p. ex., sai do seu lugar em sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho, ou em outras situações que exijam que se permaneça em um mesmo lugar).
- (c) Frequentemente corre ou escala em situações em que isso é inapropriado. (Nota: em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.)
- (d) Frequentemente é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
- (e) Com frequência “não para”, agindo como se “movido a motor” (p. ex., não consegue ou se sente desconfortável em ficar parado por muito tempo, como em restaurantes, reuniões; outros podem ver o indivíduo como inquieto ou difícil de acompanhar).
- (f) Frequentemente fala demais.
- (g) Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída (p. ex., termina frases dos outros, não consegue aguardar a vez de falar).
- (h) Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez (p. ex., aguardar numa fila).

(i) Frequentemente interrompe ou se intromete (p. ex., mete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se em ou assumir o controle sobre o que outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais contextos (p. ex., em casa, na escola, no trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional, ou reduzem sua qualidade.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno de humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).

Especificar:

314.01 (F90.2) Apresentação combinada: se tanto o Critério A1 (desatenção) quanto o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) são preenchidos nos últimos 6 meses.

314.00 (F90.0) Apresentação predominantemente desatenta: se o Critério A1 (desatenção) é atendido, mas o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) não é preenchido nos últimos 6 meses.

314.01 (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 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.

Grave: muitos sintomas além daqueles necessários para fazer o diagnóstico estão presentes, ou vários sintomas particularmente graves estão presentes, ou os sintomas podem resultar em prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional.

2.5 O Viés de Memória

Conforme exposto acima, a partir de 2013, a quinta edição do DSM aumentou a idade de início mínima de sintomas para 12 anos de idade. Ainda de acordo com o DSM-5, sendo um transtorno neurodesenvolvimental, o TDAH deveria necessariamente iniciar na infância. No atendimento de adultos com suspeita de TDAH, entretanto, o principal informante sobre sintomas da infância, quando não o único, é o próprio paciente. Nesse contexto, dificuldades de memória para recordar a presença ou ausência de sintomas na infância poderiam tornar o diagnóstico excessivamente impreciso (FARAONE; BIEDERMAN; MILBERGER, 1995; MANNUZZA et al., 2002).

De acordo com estudos prospectivos, o relato na vida adulta de eventos ocorridos na infância apresenta baixa precisão (HENRY et al., 1994). Especialmente

variáveis psicossociais, como estados emocionais e processos familiares, são de difícil confiabilidade, e a concordância entre o evento passado e o relato atual é baixa. Dessa forma, o relato retrospectivo não deveria ser usado para estimar frequência de ocorrências e datas de eventos (HENRY et al., 1994).

O viés de memória torna-se evidente em estudos transversais na avaliação da prevalência de transtornos ao longo da vida. Como exemplo, a prevalência de depressão ao longo da vida, que se acredita ter na maioria dos casos um curso episódico, demonstrou-se ser apenas o dobro da prevalência dos últimos 6 meses (PATTEN, 2003, 2009; ROBINS; REGIER, 1991). Para sintomas psiquiátricos específicos, a validade do relato retrospectivo pode ser considerada razoavelmente aceitável em alguns casos, mas com acurácia limitada em outros. O viés de memória não é uniforme entre os diferentes transtornos psiquiátricos, e o relato retrospectivo de diagnósticos como depressão e sua idade de início parecem ser mais acurados do que em outros casos (ANDREASEN et al., 1981; FENDRICH et al., 1990; PRUSOFF; MERIKANGAS; WEISSMAN, 1988).

Conforme o tempo aumenta entre a avaliação e o momento do relato a acurácia da lembrança diminui (ANDREASEN et al., 1981; PATTEN et al., 2012; PRUSOFF; MERIKANGAS; WEISSMAN, 1988). A gravidade do quadro também parece afetar a qualidade da informação. Em um estudo que avaliou pacientes após 25 anos de seu episódio depressivo demonstrou que 70% dos pacientes que foram admitidos em hospitais para tratamento de depressão recordam terem tido o transtorno, mas apenas 50% lembravam ter tido sintomas suficientes para o estabelecimento de um diagnóstico 25 anos antes (ANDREWS et al., 1999). Na avaliação de episódios maníacos ou hipomaníacos, o viés de memória prejudicou de forma relevante a performance do *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) e reduziu a níveis não aceitáveis a sensibilidade e especificidade do teste após dois anos de follow-up (BOSCHLOO et al., 2013).

Considerando que para se estabelecer o diagnóstico de TDAH em adultos o relato retrospectivo sobre a presença de sintomas na infância é fundamental, surpreende a falta de dados que validem o uso dessa abordagem. Em linha com os achados sobre outros transtornos psiquiátricos, o relato retrospectivo parece ser mais confiável em ambientes clínicos do que em populações (SIBLEY et al., 2012b). Em um estudo prospectivo de indivíduos diagnosticados com TDAH na infância e avaliados 16 anos depois, quando os indivíduos tinham em média 25 anos, Mannuzza

et al. (2002) observaram que 78% dos casos recordavam corretamente a presença do transtorno. Por outro lado, quando os achados foram ajustados para a prevalência encontrada na população, o valor preditivo positivo foi de apenas 0,27, ou seja, de todos os adultos que seriam considerados positivos para TDAH na infância, apenas 27% seriam corretamente identificados.

Dessa forma, os autores concluem que apesar da elevada acurácia do relato retrospectivo em ambientes com alta prevalência do transtorno (como em estudos clínicos), o auto-retrato retrospectivo parece ser inválido em pesquisas epidemiológicas ou atendimentos em atenção primária. Barkley et al. (2002) mostraram uma correlação moderada, em torno de 0,4, entre a recordação de sintomas na idade adulta e as informações coletadas dos pais na infância, concluindo que essas lembranças podem possuir alguma validade. Nesse mesmo sentido, Miller et al. (2010) observaram concordância de apenas 27% entre a recordação de jovens de 16 a 22 anos e a informação coletada quando tinham de 7 a 11 anos em uma amostra clínica. Embora a intensidade dos sintomas atuais tenha melhorado a acurácia da lembrança, tanto pais quanto probandos tiveram acurácia limitada para a recordação de sintomas de TDAH da infância.

Os estudos populacionais são mais consistentes em relação à baixa correlação entre o relato retrospectivo de sintomas e a efetiva presença de sintomas na infância. Henry et al. (1994) demonstraram uma correlação extremamente baixa ($r=0,04 - 0,12$) entre o relato retrospectivo aos 18 anos e a avaliação clínica realizada aos 10 anos em uma amostra longitudinal de 1139 indivíduos. Todd et al. (2008) acompanhou uma coorte de gêmeos com idade na primeira avaliação de 7 a 19 anos. Nesse estudo, os autores observaram que 46% da amostra não acertou a idade de início de sintomas cinco anos após a primeira avaliação, e concluíram que o uso do critério de idade de início no processo diagnóstico de adolescentes e adultos jovens resulta em uma sub-identificação de casos (aumento no número de falso-negativos). interessante notar que a última avaliação em todos os estudos incluiu participantes no início da vida adulta. Não é esperado que o viés de memória melhore com o passar dos anos e o distanciamento do tempo em que se esperaria que o início de sintomas ocorresse (antes dos 12 anos de idade).

Em uma tentativa de lidar com o viés de memória, pesquisadores e o próprio DSM-5 recomendam o uso de outros informantes para auxiliar no processo diagnóstico (ADLER; COHEN, 2004; BARKLEY; MURPHY, 1998; FEIFEL, 1996;

HAAVIK et al., 2010; MCGOUGH; BARKLEY, 2004; WENDER; WOLF; WASSERSTEIN, 2001). A informação colateral é fundamental na avaliação de crianças, uma vez que o relato apenas da criança parece não ser confiável (ROHDE, 2008). Nesses casos, pais são melhores informantes para sintomas relacionados ao convívio familiar, e professores para sintomas relacionados com a vida acadêmica (SAYAL; GOODMAN, 2009), sendo que a concordância do relato de pais e professores parece ser baixa (MITSIS et al., 2000; WOLRAICH et al., 2004)

Ainda, casos com elevado grau de hiperatividade e externalização são mais facilmente identificados por outros informantes (DWYER; NICHOLSON; BATTISTUTTA, 2006; YOUNG et al., 2009). Na avaliação de adolescentes, a concordância entre o relato do adolescente e a avaliação clínica são semelhantes às aquelas obtidas por colaterais (KATZ; PETSCHER; WELLES, 2009). Entretanto, o relato retrospectivo dos pais correlacionou-se mais com o funcionamento do adolescente na infância do que o relato do próprio indivíduo (SIBLEY et al., 2012a).

Na avaliação de adultos o viés de memória se torna um problema maior, uma vez que o tempo entre a avaliação atual e a infância também é maior. Nesse sentido, sabe-se que pacientes e colaterais apresentam lembrança pobre de sintomas do probando sobre sua infância (MILLER; NEWCORN; HALPERIN, 2010). Na literatura, estudos mostram concordância muito variável entre pacientes e informantes com relação a esses sintomas passados. Um estudo clínico brasileiro encontrou concordância moderada, em torno de 67%, entre o relato de pacientes e seus pais a respeito da presença de sintomas na infância (DIAS et al., 2008), enquanto outros estudos encontraram taxas de concordância variando entre 21% a 74% (SANDRA KOOIJ et al., 2008; SIBLEY et al., 2012b; ZUCKER et al., 2002). Além disso, não foram encontradas diferenças, em termos de prejuízo, entre grupos de indivíduos com TDAH que dispunham ou não de informantes (KATZ; PETSCHER; WELLES, 2009), e o relato retrospectivo por parte de colaterais parece não apresentar benefício adicional no processo diagnóstico de adultos (BREDA et al., 2016). Dessa forma, a simples confirmação ou refutação de sintomas passados por parte de outros informantes, além de aumentar a complexidade do processo de avaliação, não parece ser uma forma confiável o suficiente para lidar com o viés de memória. Apesar das evidências na literatura sobre a pouca utilidade desse método, a obtenção de informação colateral ainda é uma sugestão encontrada no DSM-5, assim como a necessidade do relato retrospectivo para a confirmação diagnóstica em adultos.

Além de influenciar a avaliação clínica de indivíduos específicos, o viés de memória também tem impacto relevante em termos epidemiológicos. A prevalência estimada de TDAH é altamente influenciada pelos critérios utilizados para determinar casos, especialmente com relação ao tipo de informante, presença de prejuízo, e critérios específicos (DSM ou CID) (POLANCZYK et al., 2014). Nesse sentido, duas coortes populacionais investigaram o impacto do critério “idade de início” (critério B) na prevalência do transtorno. Nesses estudos, os autores observaram que quando o critério de idade de início era aplicado em indivíduos que apresentavam todos os demais critérios diagnósticos (pelo menos 5 sintomas de desatenção ou hiperatividade/impulsividade, pervasividade e prejuízo), as prevalências de TDAH reduziam de 12,0% para 3,5% (MATTE et al., 2015) e de 5,8% para 2,1% (VITOLA et al., 2017). Dessa forma, esse critério foi responsável por trazer a prevalência para as taxas esperadas em adultos (SIMON et al., 2009; WILLCUTT, 2012).

Uma vez que o critério de idade de início é avaliado retrospectivamente em adultos, é fundamental saber se essa informação pode ser considerada válida. Uma recordação excessivamente imprecisa pode tornar inválido o próprio diagnóstico de TDAH. Nesse sentido, não sabemos se estamos evitando casos falso-positivos ao investigar a idade de início de sintomas, ou se estamos excluindo o diagnóstico de indivíduos que apresentam todos os demais critérios e que poderiam se beneficiar de um tratamento adequado. Além disso, não sabemos se é possível definir, através do relato retrospectivo, casos considerados de início na infância, adolescência ou vida adulta. Ainda, a definição de fatores que reduzam ou aumentem o viés de memória é desejável, uma vez que pode auxiliar o clínico a levar em conta ou descartar o auto-retrato de informações da infância.

2.6 O curso do TDAH ao longo da vida

A discussão sobre o curso e a idade de início de sintomas ganhou ainda mais relevância com a divulgação dos resultados de três coortes populacionais de diferentes continentes, que mostraram que os indivíduos com TDAH na vida adulta não eram os mesmos que tinham TDAH na infância (AGNEW-BLAIS et al., 2016; CAYE et al., 2016a; MOFFITT et al., 2015). A ideia de que o TDAH é um transtorno com início na infância é baseada em dados de amostras clínicas, com seguimento até a adolescência ou no máximo início da idade adulta (CAYE et al., 2016b; FRANKE et al., 2018). Os estudos prévios que avaliaram adultos utilizaram o relato retrospectivo

de sintomas da infância para a definição de casos (CAYE et al., 2016c), o que potencialmente compromete a validade dos achados, se considerarmos que o viés de memória pode ser um problema relevante nesses casos.

Moffitt et al. (2015) acompanharam 1057 indivíduos do nascimento até a idade de 38 anos na cidade de Dunedin, Nova Zelândia. Nesse estudo, os autores encontraram uma prevalência de 6% de TDAH na infância e de 3% na idade adulta. Ao contrário do que era esperado, 90% dos casos da vida adulta não tinham TDAH na infância. Esses achados prospectivos colocaram em dúvida a perspectiva neurodesenvolvimental exclusiva do TDAH. Dois estudos populacionais subsequentes replicaram os achados de Moffitt et al. (2015). Agnew-Blais et al. (2016) acompanharam uma coorte de 2232 gêmeos nascidos vivos (Environmental Risk Longitudinal Twin Study) na Inglaterra e País de Gales até os 18 anos. Dos indivíduos considerados com TDAH aos 18 anos, 67,5% não tinham TDAH em nenhuma das avaliações da infância, realizadas aos cinco, sete, dez e doze anos. Esse grupo de indivíduos com idade de início após os 12 anos apresentou menos externalização na infância e maior quociente de inteligência (QI) em comparação com os que tiveram persistência do TDAH da infância até os 18 anos, embora tivessem a mesma intensidade de sintomas, prejuízo e comorbidades na vida adulta. Nesse mesmo sentido, a coorte da cidade de Pelotas, Brasil (CAYE et al., 2016a), demonstrou que apenas 12,6% dos indivíduos com TDAH aos 18 e 19 anos tinham o transtorno na infância. Novamente, aqueles casos persistentes e aqueles com início de sintomas após a infância apresentaram níveis semelhantes de prejuízo e comorbidades na idade adulta.

Diversas hipóteses foram levantadas na tentativa de explicar os achados conflitantes de estudos clínicos e populacionais (ASHERSON; AGNEW-BLAIS, 2019; FARAONE; BIEDERMAN, 2016; FRANKE et al., 2018) (quadro 1). O paradoxo do falso positivo (LAVIGNE; FELDMAN; MEYERS, 2016) é uma possível explicação. Essa situação é observada quando a prevalência real de um transtorno é menor do que a taxa de diagnósticos falso-positivos detectados pelo teste. Assim, mais diagnósticos falsos são detectados do que diagnósticos verdadeiros. Outra limitação das coortes populacionais é que sintomas limítrofes não foram considerados (LECENDREUX et al., 2015). Possivelmente casos com sintomas relevantes na infância, mas não suficientemente altos para o estabelecimento do diagnóstico conforme definido *a priori*, poderiam ser os casos que foram considerados

erroneamente como tendo início tardio. Além disso, o informante não é o mesmo na avaliação da infância (relato dos pais) e da vida adulta (auto-relato). Na infância, o relato apenas dos pais pode valorizar em excesso hiperatividade e subestimar desatenção (DWYER; NICHOLSON; BATTISTUTTA, 2006; YOUNG et al., 2009). Na vida adulta, o relato de sintomas de TDAH apenas por parte do probando é influenciado pela própria presença ou ausência do diagnóstico: aqueles com TDAH tendem a reportar menos sintomas, enquanto aqueles sem TDAH tendem a reportar mais sintomas (SIBLEY et al., 2012b). De acordo com Sibley et al. (2018), casos detectados apenas na idade adulta poderiam ser melhor explicados por outros transtornos que mimetizam o fenótipo do TDAH, como uso de substâncias, depressão e baixo QI, e o TDAH de início tardio seria na verdade uma fenocópia. Por último, QI elevado e suporte familiar adequado também poderiam ser responsáveis pela detecção tardia do transtorno (ASHERSON; AGNEW-BLAIS, 2019).

Quadro 1. Resumo dos possíveis vieses metodológicos determinando falsos diagnósticos tardios de TDAH nas coortes populacionais (ASHERSON; AGNEW-BLAIS, 2019).

- 1 - Paradoxo do Falso Positivo (diagnóstico TDAH falso-positivo)
- 2 - Fenocópias (quadros falso-positivos):
 - a) comorbidades melhor explicando a síndrome
 - b) baixo QI
- 3 - Sintomas limítrofes não detectados pelos instrumentos (falso TDAH de início tardio)
- 4 - Características associadas com atraso no diagnóstico (falso TDAH de início tardio):
 - a) QI mais elevado
 - b) ambiente familiar protetivo
- 5 - Trajetórias neurodesenvolvimentais heterotípicas (formas neurodesenvolvimentais alternativas)
- 6 - Diferentes informantes em diferentes avaliações:
 - a) relato dos pais tende a sobre-valorizar a hiperatividade (falso-positivos)
 - b) relato dos pais tende a não detectar a desatenção (falso-negativos)
 - c) auto-relato de crianças e adolescentes pouco confiável (falso-negativos)
 - d) auto-relato de adultos sem TDAH tende a sobre-valorizar sintomas (falso-positivos)
 - e) auto-relato de adultos com TDAH tende a desvalorizar sintomas (falso-negativos)

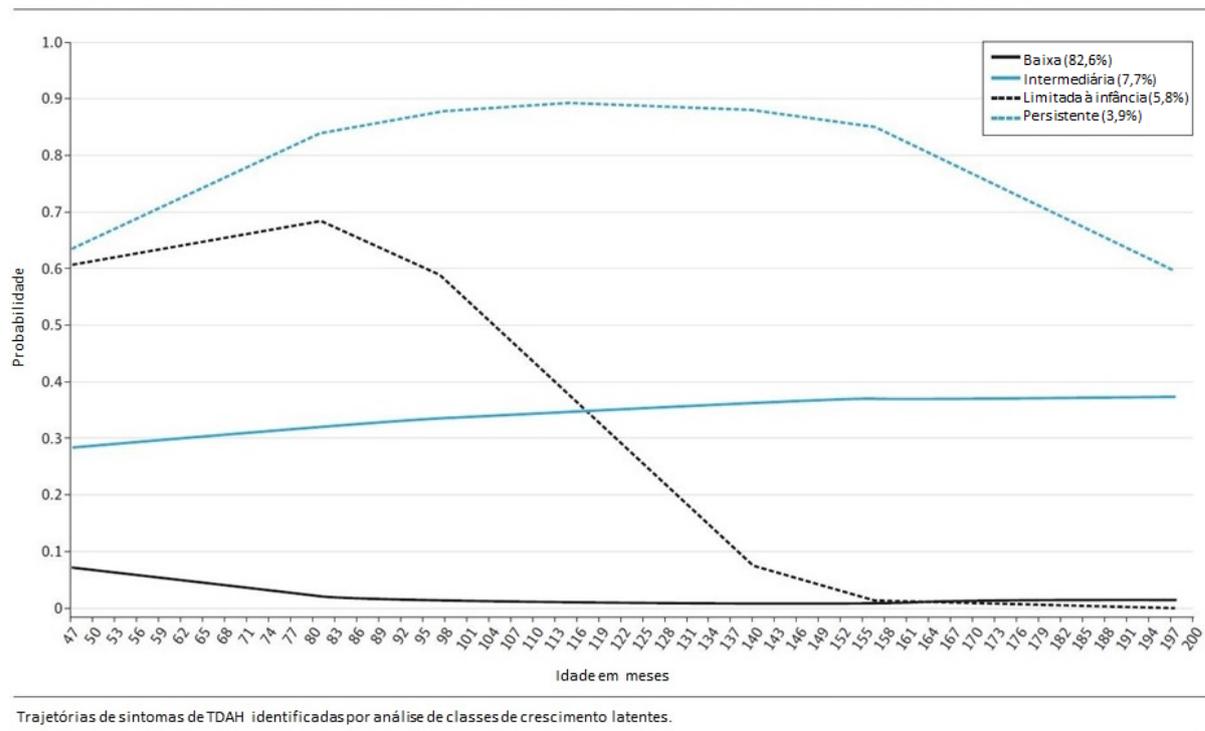
Por outro lado, os estudos de coortes populacionais possuem diversos fatores que validam seus achados. Estudos que acompanham longitudinalmente toda a

população possibilitam a detecção de casos de início tardio, pois acompanham indivíduos sem o diagnóstico da infância e que dependeriam de uma informação retrospectiva pouco confiável na idade adulta, evitando assim o viés de memória. No total, esses estudos acompanharam mais de 8000 indivíduos e encontraram resultados bastante semelhantes mesmo avaliando populações de diferentes regiões mundiais e contextos socioculturais. Além disso, todos os indivíduos com TDAH na vida adulta apresentaram níveis de prejuízo e comorbidades semelhantes, independentemente de terem início de sintomas na infância, adolescência ou vida adulta (AGNEW-BLAIS et al., 2016; CAYE et al., 2016a, 2016b; CAYE; MACHADO; ROHDE, 2013; MOFFITT et al., 2015), o que também é observado em estudos clínicos (CHANDRA; BIEDERMAN; FARAONE, 2016; PEYRE et al., 2014). A existência de casos com início no final da adolescência ainda é corroborada pelo achado de outras duas coortes, que mostraram que pelo menos 25% dos casos na vida adulta apresentaram início tardio de sintomas (COOPER et al., 2018; MANFRO et al., 2019). Mesmo usando critérios extremamente restritivos na definição política de casos, através da exclusão de todas as possíveis explicações para o início tardio de sintomas, 4,5% dos casos do grupo controle normativo local do estudo MTA (SIBLEY et al., 2018) não tinham outro transtorno ou condição que explicasse os sintomas de TDAH na vida adulta, sendo então considerados como de início tardio.

Considerando os achados expostos acima, tanto as taxas de persistência quanto de remissão do TDAH podem estar superestimadas, uma vez que a definição teórica de início do transtorno foi definida *a priori* na maioria dos estudos até então. Por outro lado, o estudo de classes latentes desenvolvimentais é capaz de identificar trajetórias sem a necessidade de definições arbitrárias de casos ou de idade de início (NAGIN, 1999; NAGIN; TREMBLAY, 2005). Poucos estudos utilizaram esse tipo de análise para definir trajetórias de sintomas de TDAH em populações da infância até a idade adulta.

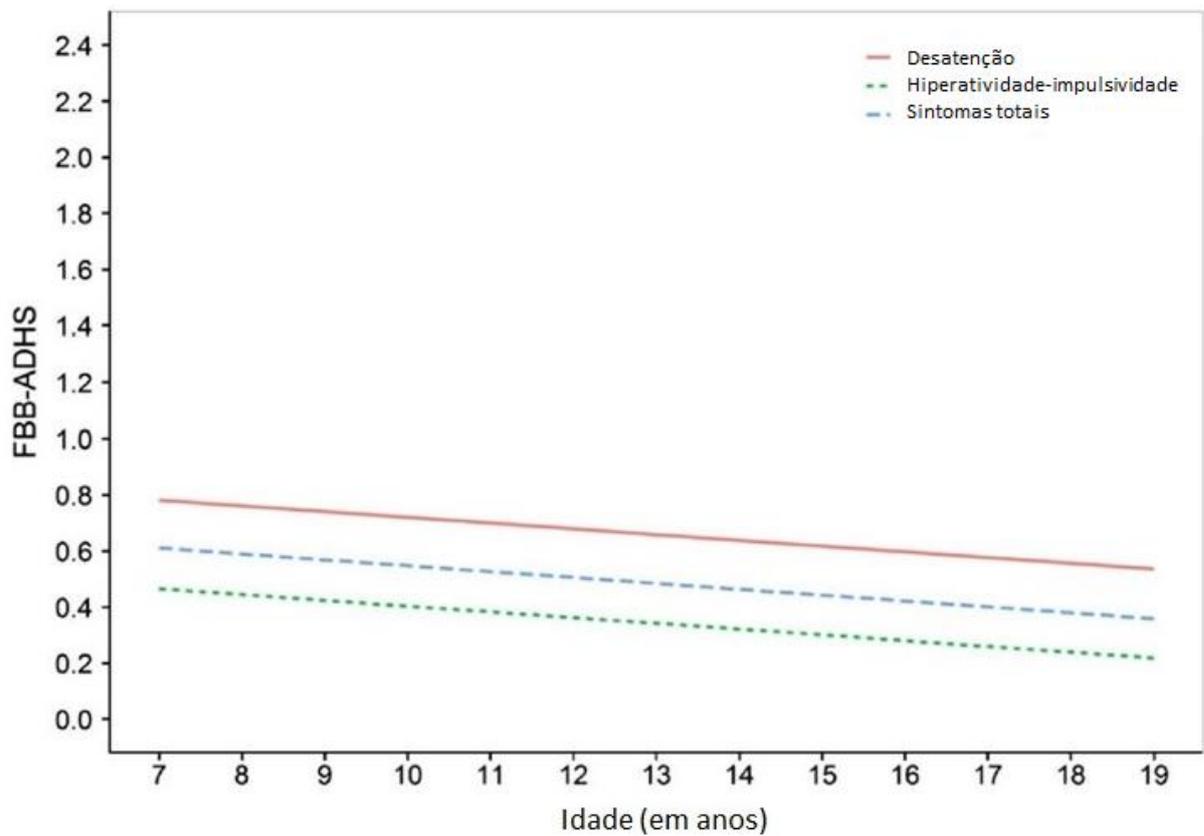
Riglin et al. (2016) investigaram sintomas de TDAH em indivíduos avaliados em até sete pontos dos quatro aos dezessete anos de idade e detectaram a existência de quatro trajetórias latentes: baixo risco, intermediária, limitada à infância e persistente (figura 1). Apesar de não ser identificada uma trajetória de risco tardio, os autores descrevem que 2,5% (n=122/4824) dos participantes da coorte tinham TDAH de início tardio.

Figura 1. Probabilidade de estar na faixa de alta pontuação para sintomas de TDAH por classes latentes (adaptado para o português de RIGLIN et al., 2016).



O único estudo que avaliou trajetórias de sintomas de TDAH em indivíduos da infância até os 19 anos utilizou um *accelerated longitudinal design*, em que dados de onze coortes diferentes foram utilizados na mesma análise (DÖPFNER et al., 2015). Cada uma dessas coortes, entretanto, acompanhou indivíduos por no máximo dois anos. Dessa forma, temos indivíduos acompanhados, por exemplo, dos sete aos nove anos, enquanto em outra coorte temos indivíduos acompanhados dos dezessete aos dezenove anos. Nesse estudo, foram identificadas três trajetórias de sintomas de desatenção, hiperatividade e sintomas totais: baixa, intermediária e elevada, todas elas com decréscimo de sintomas ao longo do tempo (figura 2). A trajetória com sintomas elevados compreendeu aproximadamente 3% da amostra.

Figura 2. Trajetórias médias de desatenção, hiperatividade-impulsividade e sintomas totais em toda a amostra usando o *ADHD Symptom Checklist* (FBB-ADHS) (adaptado para o português de DÖPFNER et al., 2015).



Nesse contexto, a definição de casos de início precoce (neurodesenvolvimentais) ou tardio pode auxiliar na melhor compreensão do TDAH. Uma vez que não há estudos que tenham acompanhado a trajetória de casos da infância até a idade adulta, o estudo de trajetórias latentes é uma abordagem desejável, e apresenta a vantagem de evitar as definições políticas *a priori* e arbitrárias que estão sujeitas aos vieses expostos anteriormente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a acurácia e a validade da informação retrospectiva quanto à presença de sintomas de TDAH na infância em indivíduos adultos (uso da memória para traçar a trajetória individual de TDAH) e traçar trajetórias prospectivas dos sintomas de TDAH da infância até a vida adulta, para toda a população (traço de desatenção e hiperatividade) e para os casos de TDAH detectados aos vinte e dois anos de idade, a partir de dados coletados aos 11, 15, 18 e 22 anos, na coorte de nascidos-vivos na cidade de Pelotas, RS, Brasil, no ano de 1993.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Avaliar a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da lembrança retrospectiva de sintomas de TDAH antes dos 12 anos em indivíduos com 22 anos na população através da comparação do relato na vida adulta com o que de fato foi observado na infância.
- 2) Investigar fatores associados à melhor ou pior recordação dos sintomas, que possam ajudar o psiquiatra clínico durante a investigação diagnóstica.
- 3) Investigar a existência de grupos de indivíduos com trajetórias diferentes de TDAH na população, da infância até a idade adulta.
- 4) Comparar um método politético para a definição de casos de TDAH com um método de classes latentes e seus impactos na diferenciação entre casos de TDAH “neurodesenvolvimental” e de início tardio.
- 5) Avaliar a presença de fatores associados a trajetórias específicas.

4 JUSTIFICATIVAS

Justificativa para o estudo em adultos do relato retrospectivo de sintomas de TDAH antes dos 12 anos - Artigo #1

Para se diagnosticar o TDAH em adultos é preciso que diversos sintomas do transtorno estejam presentes antes dos 12 anos, uma vez que é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento. Entretanto, nesses casos, frequentemente o auto-relato retrospectivo do paciente é a única ferramenta disponível na avaliação da presença dos sintomas na infância. Apesar de controverso e com pouco embasamento empírico, esse procedimento persiste como necessário para o estabelecimento do diagnóstico em adultos. Uma baixa acurácia na forma como esse critério é avaliado poderia comprometer a validade do próprio diagnóstico. O cruzamento de dados obtidos longitudinalmente com a informação coletada retrospectivamente pode indicar se a performance do critério é alta o suficiente, ou se esse critério é pouco confiável. Nesse último caso, o critério pode se demonstrar inválido, ou o procedimento de avaliação pelo relato retrospectivo deve ser desestimulado.

Justificativa para o estudo de trajetórias de TDAH - Artigo #2

Coortes populacionais recentes que avaliaram sintomas de TDAH ao longo da vida demonstraram que a maioria dos indivíduos com TDAH na vida adulta não eram os mesmos que tinham TDAH na infância. Esses dados vieram na contramão dos estudos clínicos prévios sobre a evolução do transtorno na vida dos indivíduos. Algumas limitações nesses últimos estudos populacionais, entretanto, podem ter sido responsáveis pelos achados, como definições arbitrárias de idade de início e de categorização de casos e não casos. Nesse sentido, o estudo de trajetórias latentes é desejável, uma vez que pode identificar ao invés de assumir trajetórias *a priori*, estimar a proporção da população que segue cada trajetória específica, relacionar a probabilidade de pertencer a determinada trajetória com características e circunstâncias individuais e usar a probabilidade de pertencer a uma trajetória para diversos propósitos, como, por exemplo, criar um perfil dos membros do grupo.

5 HIPÓTESES

Artigo #1

H0: A acurácia do relato retrospectivo sobre a presença de sintomas de TDAH antes dos 12 anos é elevada e não há preditores de qualidade da recordação que possam ajudar o psiquiatra na avaliação dos pacientes.

H1: A acurácia do relato retrospectivo sobre a presença de sintomas de TDAH antes dos 12 anos é baixa e é possível identificar preditores de qualidade da recordação que possam ajudar o psiquiatra na avaliação dos pacientes.

Artigo #2

Análise politética

H0: O grupo de indivíduos com diagnóstico de TDAH de início tardio é constituído primordialmente de fenocópias ou falso-positivos.

H1: O grupo de indivíduos com diagnóstico de TDAH de início tardio é constituído de verdadeiros casos de TDAH.

Análise latente das trajetórias

H0: A maioria dos indivíduos com diagnóstico de TDAH na idade adulta provém de trajetórias de sintomas estáveis e alta (confirmando a origem neurodesenvolvimental do TDAH).

H1: O grupo de indivíduos com diagnóstico de TDAH na idade adulta provém de trajetórias de sintomas ascendentes (confirmando o início tardio do TDAH).

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa do estudo denominado Coorte de 1993 de Pelotas foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pelotas. Todos os participantes (na idade adulta) e suas mães (no período perinatal e infância) assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e todos os dados coletados foram anonimizados.

9 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na última década, o TDAH passou por modificações importantes do ponto de vista teórico e conceitual, uma vez que achados populacionais colocaram em dúvida sua origem neurodesenvolvimental (MOFFITT et al., 2015). Essas modificações precisam ser testadas quanto à sua validade, principalmente quanto à possibilidade de seu início se dar na adolescência ou mesmo na idade adulta. A presente tese contribui na tentativa de esclarecer alguns desses pontos questionados na literatura.

Utilizando os dados originais prospectivos e retrospectivos da Coorte de Pelotas de nascidos-vivos de 1993 (CAYE et al., 2016a), que foi também utilizada como amostra de replicação do estudo de Moffitt et al. (2015), pudemos demonstrar que a caracterização da presença de sintomas da infância obtidos pela lembrança de adultos aos 22 anos de idade se mostrou altamente impreciso. Dessa forma, a utilização deste tipo de informação nos levaria a um índice de acurácia diagnóstica de 50% a 60%, inviabilizando a caracterização do início precoce ou tardio da doença por este método. Estes resultados se mantiveram mesmo quando usamos dados de pacientes graves na tentativa de simular a situação clínica.

No segundo artigo desta tese, comparamos um método categórico e politético clássico, utilizando-se todas as possíveis fontes de erro das coortes (ASHERSON, AGNEW-BLAIS, 2019), com um método de análise de trajetórias latentes (NAGIN, 1999), na tentativa de caracterizar os casos como neurodesenvolvimentais ou de início tardio. Pelo primeiro método, apenas 6% dos casos poderiam ser classificados como de início tardio. Entretanto, quando os mesmos critérios foram aplicados nos indivíduos sem TDAH aos 22 anos de idade, apenas 17% sobreviveram a este escrutínio, mostrando sua excessiva força excludente.

Por outro lado, através da análise das trajetórias por modelos de crescimento latentes dos sintomas de TDAH ao longo da vida, pudemos observar a existência de uma trajetória claramente ascendente de sintomas, ocorridos após os 11 anos de idade, em 27% dos indivíduos com diagnóstico de TDAH aos 22 anos. Esta trajetória foi associada com sexo feminino, QI mais elevado, maior escolaridade e fobia social, que são fatores que diferenciam as amostras de crianças e adultos e podem dar uma explicação mais racional ao fato de adultos de ambos os sexos serem afetados da

mesma maneira. Além disso, descrevemos que a grande maioria dos indivíduos adultos com TDAH aos 22 anos cursaram uma trajetória estável, persistente ou neurodesenvolvimental em 73% dos casos, em consonância com os argumentos à favor da hipótese de que o TDAH é uma doença do neurodesenvolvimento. Esta trajetória persistente foi associada à exposição pré-natal ao tabaco, ao sexo masculino, a um menor QI e ao transtorno de estresse pós-traumático.

Nossos achados puderam ser também replicados quando utilizamos dados auto-referidos, que eram disponíveis em avaliações nas idades de 11, 18 e 22 anos. O fato da alternância de observadores na transição da infância para a idade adulta era outra das críticas feitas aos estudos de seguimento e motivo de questionamento quanto à validade de se utilizar dados colhidos de diferentes fontes. Ainda, pudemos observar que a trajetória ascendente não é identificada quando, em vez de traçar as trajetórias com os dados dos indivíduos afetados aos 22 anos, utiliza-se dados de todos os indivíduos da coorte. Este fato, provavelmente impediu a descrição desta trajetória ascendente nos estudos prévios que caracterizaram a trajetória latente dos sintomas de TDAH da infância até o fim da adolescência. Outra possível explicação para os achados é que, diferentemente de outras coortes, não levamos em consideração apenas o diagnóstico categórico da infância, mas também sintomas limítrofes, em linha com o entendimento da literatura de que o TDAH se encontra no extremo de um *continuum* (LARSSON et al, 2012).

O principal limitador para a generalização dos achados possivelmente seja o método utilizado para a avaliação de sintomas. O elevado número de participantes em coortes populacionais inviabiliza a aplicação de avaliações psiquiátricas extensas e completas, o que pode diminuir a validade da definição de caso nesse tipo de estudo. Entretanto, outros autores (SIBLEY; COXE; MOLINA, 2017) já demonstraram que a abordagem baseada em escalas aplicadas por psicólogos treinados apresenta boa acurácia diagnóstica. Outro fator relevante a ser considerado é que a taxa de retenção da Coorte de Pelotas aos 22 anos é de 73,6% (GONÇALVES et al., 2017). Apesar de inferior em relação às taxas de coortes de países desenvolvidos, essa retenção é superior às obtidas em estudos semelhantes de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e a amostra final é representativa da população inicial (HORTA et al., 2015; RICHTER et al., 2012).

Os resultados da presente tese são relevantes em termos epidemiológicos e clínicos no campo do TDAH. Uma vez que a lembrança de sintomas da infância não é confiável, estudos que se baseiam em dados retrospectivos podem não condizer com a realidade do curso do transtorno e com sua prevalência na população. Nesse sentido, estudos prospectivos contornam o viés de memória que compromete os achados de estudos transversais. Assim, de acordo com nossos dados, se por um lado a maioria dos casos diagnosticados na vida adulta apresenta um curso neurodesenvolvimental do transtorno, com sintomas persistentes desde a infância, por outro lado um grupo não desprezível (até um terço dos casos) parece apresentar início tardio de sintomas. Dessa forma, esta tese fornece ainda mais evidências para: 1) a baixa acurácia do relato retrospectivo de sintomas de TDAH; 2) a caracterização predominante do TDAH como um transtorno do neurodesenvolvimento; e 3) a existência de uma síndrome de desatenção com início de sintomas após a adolescência. Do ponto de vista clínico, estes dados, considerados em conjunto, podem auxiliar o psiquiatra a entender que, independentemente do relato retrospectivo de seus pacientes, mais de 70% deles têm sintomas desde sua infância. Entretanto, novos estudos são necessários para entender e descrever melhor a população de pacientes, a maioria composta de mulheres, que inicia seus sintomas de TDAH na adolescência, culminando com o diagnóstico de TDAH apenas no início da idade adulta.

10 REFERÊNCIAS

- ADLER, L.; COHEN, J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 27, n. 2, p. 187–201, jun. 2004.
- AGNEW-BLAIS, J. C. et al. Evaluation of the persistence, remission, and emergence of Attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. **JAMA Psychiatry**, 2016.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4th Edition TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- ANDREASEN, N. C. et al. Reliability of lifetime diagnosis. A multicenter collaborative perspective. **Archives of general psychiatry**, v. 38, n. 4, p. 400–5, abr. 1981.
- ANDREWS, G. et al. Recall of depressive episode 25 years previously. **Psychological Medicine**, 1999.
- APPLEGATE, B. et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**. [s.l: s.n.].
- ASHERSON, P.; AGNEW-BLAIS, J. Annual Research Review: Does late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder exist? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 60, n. 4, p. 333–352, 7 abr. 2019.
- BARKLEY, R. A. et al. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. **Journal of Abnormal Psychology**, 2002.
- BARKLEY, R.; MURPHY, K. **Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook**. 2nd. ed. New York: The Guilford Press: [s.n.].
- BAUERMEISTER, J. J. et al. ADHD across cultures: is there evidence for a

bidimensional organization of symptoms? **Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53**, v. 39, n. 3, p. 362–72, 2010.

BOSCHLOO, L. et al. The Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for detecting (hypo)manic episodes: Its validity and impact of recall bias. **Journal of Affective Disorders**, v. 151, n. 1, p. 203–208, out. 2013.

BREDA, V. et al. Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 50, n. 6, 2016.

CASTELLS, X. et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. **CNS Drugs**, 2011.

CAYE, A. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. **JAMA Psychiatry**, 2016a.

CAYE, A. et al. Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. **Current Psychiatry Reports**, 2016b.

CAYE, A. et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. **European Child and Adolescent Psychiatry**, 2016c.

CAYE, A. et al. Late-Onset ADHD: Understanding the Evidence and Building Theoretical Frameworks. **Current Psychiatry Reports**, 2017.

CAYE, A.; MACHADO, J. D.; ROHDE, L. A. Evaluating Parental Disagreement In ADHD Diagnosis: Can We Rely On A Single Report From Home? **Journal of attention disorders**, 2013.

CHANDRA, S.; BIEDERMAN, J.; FARAONE, S. V. Assessing the Validity of the Age at Onset Criterion for Diagnosing ADHD in DSM-5 . **Journal of Attention Disorders**, 2016.

- COGHILL, D. R. et al. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Child and Adolescent Psychiatry**, 2017.
- COOPER, M. et al. Investigating late-onset ADHD: a population cohort investigation. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 59, n. 10, p. 1105–1113, out. 2018.
- CRICHTON, A. **An inquiry into the nature and origin of mental derangement: Comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects.** London, England: T. Cadell Hr. & W. Davies, 1798. (Reprinted by AMS Press, New York, 1976).
- DIAS, G. et al. Agreement rates between parent and self-report on past ADHD symptoms in an adult clinical sample. **Journal of attention disorders**, v. 12, n. 1, p. 70–5, jul. 2008.
- DÖPFNER, M. et al. Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 24, n. 6, p. 665–673, 14 jun. 2015.
- DWYER, S. B.; NICHOLSON, J. M.; BATTISTUTTA, D. Parent and teacher identification of children at risk of developing internalizing or externalizing mental health problems: a comparison of screening methods. **Prevention science: the official journal of the Society for Prevention Research**, v. 7, p. 343–357, 2006.
- EDVINSSON, D.; EKSELIUS, L. Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 268, n. 4, p. 337–347, 15 jun. 2018.
- FARAONE, S. V. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15020, 6 dez. 2015.
- FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J. Can Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Onset Occur in Adulthood? **JAMA Psychiatry**, 2016.
- FARAONE, S. V. et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? **The American journal of psychiatry**,

2006.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. **Psychological medicine**, v. 36, p. 159–165, 2006.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MILBERGER, S. How reliable are maternal reports of their children's psychopathology? One-year recall of psychiatric diagnoses of ADHD children. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 34, p. 1001–1008, 1995.

FAYYAD, J. et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. **British Journal of Psychiatry**, 2007.

FEIFEL, D. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. **Postgraduate medicine**, v. 100, p. 207–211, 215–218, 1996.

FENDRICH, M. et al. Two-Year Recall of Lifetime Diagnoses in Offspring at High and Low Risk for Major Depression: The Stability of Offspring Reports. **Archives of General Psychiatry**, 1990.

FRANKE, B. et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. **European Neuropsychopharmacology**, 2018.

FRANKE, B.; NEALE, B. M.; FARAONE, S. V. Genome-wide association studies in ADHD. **Human Genetics**, 2009.

GONÇALVES, H. et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 4, p. 1082–1088, 11 dez. 2017.

HAAVIK, J. et al. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 10, n. 10, p. 1569–80, out. 2010.

HENRY, B. et al. On the "Remembrance of Things Past": A Longitudinal Evaluation of the Retrospective Method. **Psychological Assessment**, 1994.

HOFFMANN, H.; CAVALCANTI, C. **João Felpudo ou histórias divertidas com desenhos cômicos**. [s.l.] Iluminuras, 2011.

HORTA, B. L. et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, 2015.

KARAM, R. G. et al. Persistence and remission of ADHD during adulthood: A 7-year clinical follow-up study. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 10, 2015.

KATZ, N.; PETSCHER, Y.; WELLES, T. Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder in college students: an investigation of the impact of informant ratings on diagnosis and subjective impairment. **Journal of attention disorders**, v. 13, n. 3, p. 277–83, nov. 2009.

KESSLER, R. C. et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. **Biological psychiatry**, v. 57, p. 1442–1451, 2005.

KIELING, C. et al. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 167, p. 14–16, 2010.

KOOIJ, J. J. S. et al. Internal and external validity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a population-based sample of adults. **Psychological Medicine**, 2005.

KOOIJ, J. J. S. et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 56, p. 14–34, 2019.

LARSON, K. et al. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. **Pediatrics**, v. 127, p. 462–470, 2011.

LARSSON, H. et al. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 53, n. 1, p. 73–80, jan. 2012.

LAVIGNE, J. V.; FELDMAN, M.; MEYERS, K. M. Screening for Mental Health Problems: Addressing the Base Rate Fallacy for a Sustainable Screening Program in Integrated Primary Care. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 41, n. 10, p. 1081–1090, nov. 2016.

LECENDREUX, M. et al. A 4-Year Follow-Up of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Sample. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 76, n. 06,

p. 712–719, 24 jun. 2015.

MANFRO, A. G. et al. Heterotypic trajectories of dimensional psychopathology across the lifespan: the case of youth-onset attention deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 60, n. 5, p. 533–544, 17 maio 2019.

MANNUZZA, S. et al. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, 2002.

MATTE, B. et al. ADHD in DSM-5: A field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. **Psychological Medicine**, 2015.

MATTE, B.; ROHDE, L. A.; GREVET, E. H. ADHD in adults: a concept in evolution. **ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders**, 2012.

MCGOUGH, J. J.; BARKLEY, R. A. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 161, p. 1948–1956, 2004.

MILLER, C. J.; NEWCORN, J. H.; HALPERIN, J. M. Fading memories: retrospective recall inaccuracies in ADHD. **Journal of attention disorders**, v. 14, n. 1, p. 7–14, jul. 2010.

MITSIS, E. M. et al. Parent-teacher concordance for DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinic-referred sample. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 39, p. 308–313, 2000.

MOFFITT, T. E. et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. **American Journal of Psychiatry**, 2015.

MONCRIEFF, J.; RAPLEY, M.; TIMIMI, S. The construction of psychiatric diagnoses: The case of adult ADHD. In: **De-Medicalizing Misery II: Society, Politics and the Mental Health Industry**. [s.l: s.n.].

MONCRIEFF, J.; TIMIMI, S. Is ADHD a valid diagnosis in adults? No. **BMJ**, v. 340, n. mar26 1, p. c547–c547, 26 mar. 2010.

MONCRIEFF, J.; TIMIMI, S. Critical analysis of the concept of adult attention-deficit

hyperactivity disorder. **The Psychiatrist**, 2011.

NAGIN, D. S. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. **Psychological Methods**, 1999.

NAGIN, D. S.; TREMBLAY, R. E. Developmental Trajectory Groups: Fact or a Useful Statistical Fiction?*. **Criminology**, v. 43, n. 4, p. 873–904, nov. 2005.

OLFSON, M. et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 51, p. 147–56, 2012.

PATTEN, S. B. Recall bias and major depression lifetime prevalence. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 290–6, jun. 2003.

PATTEN, S. B. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. **BMC Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 19, 8 dez. 2009.

PATTEN, S. B. et al. Recall of recent and more remote depressive episodes in a prospective cohort study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 47, n. 5, p. 691–696, 1 maio 2012.

PEYRE, H. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptom expression: A comparison of individual age at onset using item response theory. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2014.

POLANCZYK, G. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. **The American journal of psychiatry**, v. 164, p. 942–948, 2007.

POLANCZYK, G. V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, 2014.

PRUSOFF, B. A.; MERIKANGAS, K. R.; WEISSMAN, M. M. Lifetime prevalence and age of onset of psychiatric disorders: Recall 4 years later. **Journal of Psychiatric Research**, 1988.

RICHTER, L. M. et al. Cohort profile: The consortium of health-orientated research in

transitioning societies. **International Journal of Epidemiology**, 2012.

RIGLIN, L. et al. Association of Genetic Risk Variants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories in the General Population. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1285, 1 dez. 2016.

ROBINS, L. N.; REGIER, D. A. **Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study**. [s.l.] Free Press, 1991.

ROHDE, L. A. Is There a Need to Reformulate Attention Deficit Hyperactivity Disorder Criteria in Future Nosologic Classifications? **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, 2008.

RUSTEN, J. S. et al. **Characters**. [s.l.] Harvard University Press, 2002.

SANDRA KOOIJ, J. J. et al. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. **Journal of attention disorders**, v. 11, n. 4, p. 445–58, jan. 2008.

SAYAL, K. et al. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. **The lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 2, p. 175–186, 2018.

SAYAL, K.; GOODMAN, R. Do parental reports of child hyperkinetic disorder symptoms at school predict teacher ratings? **European child & adolescent psychiatry**, v. 18, p. 336–344, 2009.

SCHMITT, O. M. **Melchior Adam Weikard, Arzt, Philosoph und Aufklärer [Doctor, Philosopher, and Enlightener]**. Fulda, Germany: Verlag Parzeller, 1970.

SIBLEY, M. H. et al. Diagnosing ADHD in adolescence. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 80, n. 1, p. 139–50, fev. 2012a.

SIBLEY, M. H. et al. When diagnosing ADHD in young adults emphasize informant reports, DSM items, and impairment. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 80, n. 6, p. 1052–61, dez. 2012b.

SIBLEY, M. H. et al. Late-onset ADHD reconsidered with comprehensive repeated assessments between ages 10 and 25. **American Journal of Psychiatry**, 2018.

SIBLEY, M. H.; COXE, S.; MOLINA, B. S. G. Refining Diagnostic Procedures for

Adults With Symptoms of ADHD. **Assessment**, v. 24, n. 3, p. 290–296, 19 abr. 2017.

SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, 2009.

STILL, G. F. Some abnormal psychical conditions in children. **Lancet**, 1, 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168, 1902.

STILL, G. F. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. **Journal of attention disorders**, v. 10, n. 2, p. 126–36, nov. 2006.

TODD, R. D.; HUANG, H.; HENDERSON, C. A. Poor utility of the age of onset criterion for DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: recommendations for DSM-V and ICD-11. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 49, p. 942–949, 2008.

VITOLA, E. S. et al. The role of a lifetime history of oppositional defiant and conduct disorders in adults with ADHD: implications for clinical practice. **CNS spectrums**, v. 17, n. 2, p. 94–9, jun. 2012.

VITOLA, E. S. et al. Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: Phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. **Psychological Medicine**, 2017a.

WENDER, P. H.; WOLF, L. E.; WASSERSTEIN, J. Adults with ADHD. An overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 931, p. 1–16, jun. 2001.

WILLCUTT, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. **Neurotherapeutics**, 2012.

WOLRAICH, M. L. et al. Assessing the impact of parent and teacher agreement on diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP**, v. 25, p. 41–47, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. **International Classification**, v. 10, p. 1–267, 1992.

YOUNG, S. E. et al. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across

adolescence. **Journal of abnormal psychology**, v. 118, p. 117–130, 2009.

ZUCKER, M. et al. Concordance of self- and informant ratings of adults' current and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. **Psychological Assessment**, v. 14, n. 4, p. 379–389, 2002.

11 ANEXOS

Outras produções científicas publicadas durante o período de doutorado

Artigo anexo #1

Publicado no periódico: Neuromolecular Medicine 2019 Mar;21(1):60-67. Epub 2019 Jan 16.

doi: 10.1007/s12017-019-08525-x.

Fator de Impacto (2018) = 2.952

ADGRL3 rs6551665 as a Common Vulnerability Factor Underlying Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder

Kappel DB, Schuch JB, Rovaris DL, da Silva BS, Müller D, **Breda V**, Teche SP, S Riesgo R, Schüler-Faccini L, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD.

Neurodevelopmental disorders are prevalent, frequently occur in comorbidity and share substantial genetic correlation. Previous evidence has suggested a role for the ADGRL3 gene in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) susceptibility in several samples. Considering ADGRL3 functionality in central nervous system development and its previous association with neurodevelopmental disorders, we aimed to assess ADGRL3 influence in early-onset ADHD (before 7 years of age) and Autism Spectrum Disorder (ASD). The sample comprises 187 men diagnosed with early-onset ADHD, 135 boys diagnosed with ASD and 468 male blood donors. We tested the association of an ADGRL3 variant (rs6551665) with both early-onset ADHD and ASD susceptibility. We observed significant associations between ADGRL3-rs6551665 on ADHD and ASD susceptibilities; we found that G-carriers were at increased risk of ADHD and ASD, in accordance with previous studies. The overall evidence from the literature, corroborated by our results, suggests that ADGRL3 might be involved in brain development, and genetic modifications related to it might be part of a shared vulnerability factor associated with the underlying neurobiology of neurodevelopmental disorders such as ADHD and ASD.

Artigo anexo #2

Publicado no periódico: Journal of Attention Disorders 2018 Dec
10:1087054718816822.

doi: 10.1177/1087054718816822.

Fator de Impacto (2018) = 3.668

Methylphenidate Alters Functional Connectivity of Default Mode Network in Drug-Naive Male Adults With ADHD

Picon FA, Sato JR, Anés M, Vedolin LM, Mazzola AA, Valentini BB, Cupertino RB, Karam RG, Victor MM, **Breda V**, Silva K, da Silva N Jr, Bau CHD, Grevet EH, Rohde LAP.

OBJECTIVE: This study evaluated the hypothesis that methylphenidate immediate release (MPH-IR) treatment would improve Default Mode Network (DMN) within-connectivity.

METHOD: Resting-state functional connectivity of the main nodes of DMN was evaluated in a highly homogeneous sample of 18 drug-naive male adult participants with ADHD.

RESULTS: Comparing resting-state functional connectivity functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) scans before and after MPH treatment focusing exclusively on within-DMN connectivity, we evidenced the strengthening of functional connectivity between two nodes of the DMN: posterior cingulate cortex (PCC) and left lateral parietal cortex (LLP).

CONCLUSION: Our results contribute to the further understanding on how MPH affects functional connectivity within DMN of male adults with ADHD and corroborate the hypothesis of ADHD being a delayed neurodevelopmental disorder.

Artigo anexo #3

Publicado no periódico: Acta Psychiatrica Scandinavica 2017 Aug; 136(2):210-219.
doi: 10.1111/acps.12757. Epub 2017 May 26.
Fator de Impacto (2016) = 6.790

Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults

Karam RG, Rovaris DL, **Breda V**, Picon FA, Victor MM, Salgado CAI, Vitola ES, Mota NR, Silva KL, Meller M, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD.

OBJECTIVE: There is a lack of available information on the trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) dimensions during adulthood. This study investigates the course and the predictors of change for each ADHD domain in a clinical sample of adults with ADHD.

METHOD: Adults with ADHD (n = 344) were followed up for 7 years, with a final retention rate of 66.0%. Trajectories of inattention, hyperactivity, and impulsivity and their potential predictors were examined.

RESULTS: On average, symptoms declined in all ADHD domains during follow-up. Despite this, rises in inattentive, hyperactive, and impulsive symptoms were observed in approximately 13%, 25%, and 17% of patients respectively. Different predictors influenced the trajectory of each ADHD dimension. Oppositional defiant disorder and social phobia were associated with the maintenance of symptoms, while alcohol use disorder was associated with both maintenance and rise of symptoms.

CONCLUSION: Unexpectedly, a rise in the symptoms after 7 years was not uncommon in adults with ADHD. Prevalent comorbidities have the potential to influence the neurodevelopment and the trajectory of ADHD. Therefore, such predictors should be investigated in population cohorts to better characterize the course of ADHD. Additionally, these findings may be relevant in prevention studies and in strategies for ADHD treatment.

Artigo anexo #4

Publicado no periódico: Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016 Jun;50(6):557-65.

doi: 10.1177/0004867415609421. Epub 2015 Oct 12.

Fator de Impacto (2016) = 4.036

Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorders symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample.

Breda V, Rovaris DL, Vitola ES, Mota NR, Blaya-Rocha P, Salgado CA, Victor MM, Picon FA, Karam RG, Silva KL, Rohde LA, Bau CH, Grevet EH.

OBJECTIVES: In accordance with consolidated clinical practice, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition suggests a key role of collateral information in the evaluation of retrospective childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults despite poor evidence supporting its use. This study aims to assess the incremental value of collateral information on the presence of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms when evaluating adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

METHODS: Adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (n = 449) and non-attention-deficit/hyperactivity disorder subjects (n = 143) underwent an extensive clinical assessment based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition criteria. For patients, retrospective collateral information regarding childhood attention-deficit/hyperactivity disorder was obtained and used to sort them into two groups: agreement (n = 277) and disagreement (n = 172) between self- and collateral reports. We compared demographic, clinical and response to treatment profiles among groups to test the relevance of collateral information on the specific issue of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms.

RESULTS: Both attention-deficit/hyperactivity disorder groups had higher rates of several comorbidities (oppositional defiant, conduct, substance use and bipolar disorders; all $p < 0.001$) and impairments than controls. Disagreement between self- and collateral reports on childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms occurred in 38% of patients. Overall, attention-deficit/hyperactivity disorder disagreement and agreement groups had similar profiles in response to treatment and comorbidity, and the few differences detected in impairment measures were of small magnitude ($\eta^2 < 0.05$).

CONCLUSION: Although collateral report has an important role for diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children, it has no incremental value in the evaluation of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with a self-reported history of attention-deficit/hyperactivity disorder assessed in clinical settings.

Artigo anexo #5

Publicado no periódico: Psychological Medicine 2015 Jul;45(10):2045-56. doi: 10.1017/S0033291714003183. Epub 2015 Jan 23.

Fator de Impacto (2015) = 5.491

Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study

Karam RG, **Breda V**, Picon FA, Rovaris DL, Victor MM, Salgado CA, Vitola ES, Silva KL, Guimarães-da-Silva PO, Mota NR, Caye A, Belmonte-de-Abreu P, Rohde LA, Grevet EH, Bau CH.

BACKGROUND: Course and predictors of persistence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults are still largely unknown. Neurobiological and clinical differences between child and adult ADHD raise the need for follow-up studies of patients diagnosed during adulthood. This study investigates predictors of ADHD persistence and the possibility of full remission 7 years after baseline assessment.

METHOD: A 7-year follow-up study of adults with ADHD (n = 344, mean age 34.1 years, 49.9% males) was conducted. Variables from different domains (social demographics, co-morbidities, temperament, medication status, ADHD measures) were explored with the aim of finding potential predictors of ADHD persistence.

RESULTS: Retention rate was 66% (n = 227). Approximately a third of the sample (n = 70, 30.2%) did not maintain ADHD criteria and 28 (12.4%) presented full remission (<4 symptoms), independently of changes in co-morbidity or cognitive demand profiles. Baseline predictors of diagnostic persistence were higher number of inattention symptoms [odds ratio (OR) 8.05, 95% confidence interval (CI) 2.54-25.45, p < 0.001], number of hyperactivity/impulsivity symptoms (OR 1.18, 95% CI 1.04-1.34, p = 0.01), oppositional defiant disorder (OR 3.12, 95% CI 1.20-8.11, p = 0.02), and social phobia (OR 3.59, 95% CI 1.12-11.47, p = 0.03).

CONCLUSIONS: Despite the stage of brain maturation in adults suggests stability, approximately one third of the sample did not keep full DSM-IV diagnosis at follow-up, regardless if at early, middle or older adulthood. Although full remission is less common than in childhood, it should be considered as a possible outcome among adults.