

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

TRANSTORNOS EXTERNALIZANTES EM ADULTOS COM TDAH

Eduardo Schneider Vitola

PORTO ALEGRE

2011

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

Dissertação de Mestrado

TRANSTORNOS EXTERNALIZANTES EM ADULTOS COM TDAH

Eduardo Schneider Vitola

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

Porto Alegre, maio de 2011

Agradecimentos

Ao final deste tempo de trabalho conjunto, gostaria de fazer um agradecimento especial ao Eugenio e ao Claiton. Ao Eugenio, colega e amigo há 25 anos, por ter me trazido para trabalhar com ele e com o grupo, aumentando ainda mais a nossa proximidade e parceria. Ao Claiton, pela orientação sempre atenta e pela forma que sabe “manejar” os seus angustiados alunos nos diferentes momentos da formação nas artes do método.

Gostaria de agradecer aos colegas Marcelo, Salgado, Katiane, Picon, Karam, Paula, Aline, pelas discussões científicas e não-científicas que travamos nestes anos tanto no trabalho quanto nas mesas dos Cafés.

Ao Prof. Rohde e ao Prof. Paulo Abreu pela leitura atenta do artigo, leitura esta que foi vital para que ele assumisse a forma que assumiu.

Ao pessoal da genética, Nina e Verônica especialmente, que foram parceiras na coleta do grupo controle, o que fez com que, definitivamente, psiquiatria e genética formassem uma só equipe.

Por fim, agradecer a todos os que já trabalharam no nosso grupo até hoje, na coleta da amostra, na construção dos artigos, incluindo os bolsistas Gregory e Rafael.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus dois amores, meu filhotão Marcelo, em seus três meses de vida, nascido no dia em que estava finalizando a dissertação, e a Karin, que o trouxe ao mundo e me acompanha há mais de 10 anos.

Lista de abreviaturas

APA - American Psychiatric Association

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição

TC - Transtorno de Conduta

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

TOD - Transtorno de Oposição e Desafio

TUSP - Transtorno por Uso de Substância Psicoativa

TPAS - Transtorno de Personalidade Anti-social

Sumário

Lista de abreviaturas	05
Sumário.....	06
Resumo	07
Abstract	09
1. Introdução	10
2. Revisão da literatura	13
3. Justificativa	20
4. Objetivos	21
5. Metodologia	22
6. Considerações éticas	24
7. Artigo	25
8. Considerações Finais	48
9. Referências da introdução, revisão da literatura e discussão.....	51
10. Anexos.....	57
Anexo A - Termo de Consentimento - casos	57
Anexo B - Aprovação da Comissão de Ética - casos	58
Anexo C - Termo de Consentimento - controles	59
Anexo D - Aprovação da Comissão de Ética - controles	60

Resumo:

Objetivos: O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o transtorno de conduta (TC) e o transtorno opositor desafiante (TOD) frequentemente ocorrem juntos na infância. No entanto, a existência e importância destes transtornos na vida adulta ainda é motivo de discussão. Este estudo tem como objetivo avaliar a extensão do impacto da história de TOD e TC na saúde mental global de indivíduos com TDAH persistente. Visa também avaliar a relação desses achados com o modelo de desinibição comportamental, considerando os perfis de desenvolvimento neurológico, personalidade e comorbidades.

Métodos: Os pacientes foram selecionados consecutivamente a partir de uma amostra de conveniência no ambulatório de pesquisa do TDAH em adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n=458). O grupo controle foi composto de voluntários doadores de sangue no Hemocentro do mesmo hospital (n=121). Os diagnósticos foram realizados com base nos critérios do DSM-IV, sendo os sujeitos avaliados para o TDAH e o TOD através do K-SADS-E; para o TC e o transtorno de personalidade anti-social através do MINI; e através do SCID para as demais comorbidades. A gravidade do TDAH foi avaliada utilizando o SNAP, e a personalidade avaliada com o TCI (Cloninger). Na análise foram comparados os pacientes com TDAH e os controles. No caso das variáveis com diferenças significativas, comparamos três grupos: TDAH sem história de TC ou de TOD (n=178); TDAH com história de TOD (sem TC) (n=184) e TDAH com história de TC (com ou sem TOD) (n=96).

Resultados: Pacientes com TDAH apresentaram um perfil mais grave na comparação com os controles em diversas variáveis, incluindo todas as comorbidades. Internamente ao grupo com TDAH, uma história positiva de TC (e,

em grau menor, de TOD) associou-se a maior gravidade e a um perfil mais externalizador.

Conclusão: Uma história positiva de TOD e TC na infância ou adolescência associa-se a um impacto negativo na saúde mental de sujeitos com TDAH persistente, reforçando o valor preditivo destes transtornos para a saúde mental do adulto. Estes achados sugerem uma ligação entre déficits do desenvolvimento, características de personalidade, e desdobramentos de psicopatologias, que é consistente com o conceito de cascada de desinibição comportamental.

Palavras chave: TDAH, transtorno opositor desafiante, transtorno de conduta, adultos, transtornos externalizantes, desinibição comportamental.

Abstract:

Objective: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) are frequently co-occurring disorders in children and adolescents. However, their clinical status among adults is disputed. This study analyzes how the clinical presentation of persistent ADHD might be influenced by a childhood or adolescence history of CD and ODD, and how these findings fit in the behavioral disinhibition framework.

Methods: Patients were ascertained in an ADHD outpatient clinic. Diagnoses were based on the DSM-IV criteria and all subjects were evaluated using the K-SADS-E for ADHD and ODD, MINI for CD/ASPD, SCID-I for other comorbidities, SNAP-IV for ADHD severity and Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI) for personality. We compared patients with ADHD (n= 458) with controls (n=121). For those variables with significant differences, we compared three groups of patients: ADHD without history of CD or ODD (n=178); ADHD + history of ODD (without CD) (n=184) and ADHD + history of CD (with or without ODD) (n=96).

Results: Patients with ADHD presented a worse profile than controls in several variables, including a higher frequency of all comorbidities. Within the ADHD group, a history of CD (and to a lower extent ODD) is associated with a more severe and externalizing profile.

Conclusion: A history of CD and ODD entail a significant negative mental health impact on persistent ADHD, reinforcing the predictive validity of these entities in adulthood mental health. These findings suggest a link among neurodevelopmental deficits, personality characteristics, and unfolding of psychopathology consistent with the behavioral disinhibition cascade.

Key Words: ADHD, oppositional defiant disorder, conduct disorder, adults, externalizing disorders, behavioral disinhibition.

1. Introdução

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o transtorno opositor desafiante (TOD), e os transtornos de conduta e de personalidade anti-social (TC/TPAS) e por uso de substâncias (TUSP) constituem um grupo de transtornos psiquiátricos que exigem um estudo integrado. Estes transtornos tendem a coexistir ao longo do desenvolvimento, com início na infância ou adolescência (Costello et al. 2003; Egger and Angold, 2006; Odgers et al., 2007), e representam um dos pólos da importante dicotomia que divide a psicopatologia psiquiátrica em transtornos de internalização e transtornos de externalização (Achenbach and Edelbrock, 1984). Esta dicotomia foi observada e confirmada por vários estudos baseados em análises fatoriais, tanto para os transtornos da infância como para os da vida adulta (Krueger et al., 1998, 2006; Lahey et al., 2007; Farmer et al., 2009). Outros estudos, com gêmeos, mostraram que os diferentes transtornos externalizantes se manifestam com maior concordância em gêmeos monozigóticos quando comparados com dizigóticos, indicando um componente genético (Kendler et al., 2003; Hicks et al., 2004). A observação destes transtornos ao longo do desenvolvimento evidencia com clareza a presença de um padrão de continuidade, partindo da infância, através da adolescência, até chegar à idade adulta (Kim-Cohen et al., 2003). De acordo com este padrão de continuidade, demonstrou-se que diferentes transtornos deste agrupamento predizem o desenvolvimento posterior de outros transtornos externalizantes, tanto no mesmo período da infância e adolescência quanto cruzando este limite temporal no sentido da vida adulta (ex. TDAH e TOD; TOD e TC; TC e TUSP; TC e TPAS) (Burke et al., 2005). Estes dados apontam para a

presença de fatores comuns a estas patologias, conferindo risco generalizado para as diferentes situações clínicas. Estes fatores podem ser genéticos ou ambientais (ex. padrões de comportamento parental) (Burke et al., 2008; Loeber et al., 2009). Fatores específicos, também genéticos e ambientais, podem definir o desenvolvimento de alguma das patologias e não de outras (Burke et al., 2008; Loeber et al., 2009).

A predisposição a estes transtornos foi conceitualizada como desinibição comportamental, um substrato neurobiológico que confere susceptibilidade a diferentes manifestações externalizantes, e que se relaciona a determinados traços de personalidade como a procura por novidades, ou a medidas neuropsicológicas como inibição de resposta, que é uma das funções executivas (Young et al., 2009)

Paradoxalmente, esse grupo tão importante de transtornos é relativamente pouco estudado em adultos. Um elemento crítico é a falta de critérios diagnósticos específicos (APA, 1994). Outra possível razão seria a falta de integração entre a psiquiatria da infância e adolescência e a do adulto. As críticas com relação à incongruência no que tange ao posicionamento do mesmo conjunto de sintomas da conduta - que na infância se localizam no Eixo I do DSM-IV (TC), e, a partir dos 18 anos, no Eixo II (TPAS) -, evidenciam esta dificuldade de integração entre a nosologia da infância e a do adulto (Krueger et al., 2005; Moffitt et al., 2008).

A observação do desenvolvimento de grupos de indivíduos ao longo da vida demonstra que o transtorno de início mais precoce é o TDAH (Burke et al., 2005, 2010). Ainda na infância manifestam-se as outras entidades clínicas que serão foco dessa dissertação, o TOD (Egger & Angold, 2006) e o TC. Estes transtornos associam-se a várias conseqüências negativas ao longo da vida, como uma predisposição ao abuso e dependência de várias substâncias, como a

nicotina (Kollins et al., 2005; Biederman et al., 2008). Em um trabalho anterior do nosso grupo, foi verificado que pacientes com TDAH e tabagismo apresentavam uma forte associação com uma série de características externalizantes, incluindo o TC, uso de outras substâncias e um perfil de personalidade compatível com o espectro da desinibição comportamental (Sousa et al., 2011). Esses achados apontaram para a necessidade de explorar melhor esse grupo de indivíduos, já que ele concentra boa parte dos mais importantes transtornos psiquiátricos na vida adulta, incluindo aqueles relacionados com drogas ilícitas, acidentes e violência.

O objetivo da presente dissertação é caracterizar, quanto a variáveis demográficas, clínicas e de personalidade, pacientes adultos com TDAH associado ou não ao TOD e TC ao longo da vida. Entendemos que essa caracterização poderá contribuir com o desenvolvimento de novas pesquisas mais diretamente voltadas para estratégias de prevenção e intervenção precoce nesses grupos de indivíduos sob alto risco de desfechos negativos.

2. Revisão da literatura

A associação entre o TDAH, TOD E TC

TDAH, TOD e TC\TPAS frequentemente ocorrem em comorbidade (Hicks et al, 2004; Grevet et al., 2006; Farmer et al., 2009). Uma série de estudos analisou fatores latentes aos transtornos mentais, determinando os limites do grupo dos transtornos de externalização. Inicialmente, Achenbach and Edelbrock (1984) estudaram diferentes sintomas da Child Behavioral Checklist através de uma análise fatorial que revelou a presença de dois fatores. Estes fatores deram origem à distinção entre as dimensões de externalização e internalização.

A avaliação por categorias diagnósticas formais, no lugar da abordagem por dimensões sintomatológicas, foi realizada em estudos posteriores em crianças e adultos. Krueger et al. (1998) avaliaram indivíduos da coorte epidemiológica de Dunedin, em dois momentos, 18 e 21 anos. Os autores compararam três modelos, com um, dois ou quatro fatores latentes, para as duas faixas de idade. O modelo com dois fatores latentes (externalização e internalização) se ajustou melhor aos dados.

Estudando gêmeos adultos, Kendler et al. (2003) chegaram ao mesmo resultado quanto à estrutura de fatores, com um componente genético para externalização e outro para internalização. Também definiu a presença de (1) riscos gerais para todos os transtornos externalizantes, mas também específicos para TUSP e (2) fatores ambientais compartilhados para TC e TPAS. Também estudando gêmeos, Hicks et al. (2004) constataram uma vulnerabilidade geral e vulnerabilidades específicas para quatro transtornos externalizantes.

O trabalho de Farmer et al. (2009) é particularmente importante, para os fins desta dissertação, por incluir o TDAH nos transtornos que foram agrupados por análise fatorial. Trata-se de uma coorte epidemiológica em que as avaliações ocorreram entre as idades de 14 e 33 anos. Os autores chegaram a um modelo de dois fatores para os transtornos externalizantes: transtornos de comportamento opositor (que inclui TDAH e TOD) e transtornos de violação de normas sociais (incluindo TC, TPAS e TUSP), conforme diagrama abaixo:

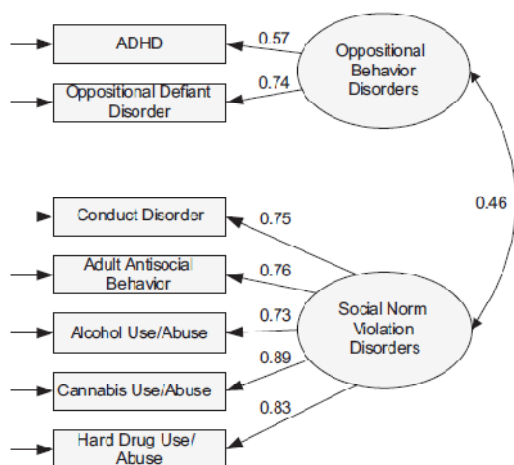


Figura 1. Extraído de Farmer et al., 2009; p. 706

Por fim, uma metanálise (Krueger et al., 2006) que englobou cinco grandes estudos populacionais envolvendo 23557 participantes demonstrou a presença de dois grupos de patologias correlacionadas. A primeira inclui TC, TPAS e TUSP; e a segunda inclui os transtornos fóbicos e ansiosos, e a depressão unipolar e distímia.

O desdobramento dos transtornos

Moffitt et al. (2008) chamam atenção para os quadros complementares que podem ser evidenciados por estudos de *follow-forward* e *follow-back*. Eles

exemplificam esta característica complementar dos estudos através da amostra clínica do estudo *Developmental Trends* que mostrou que a maioria das crianças com TC apresentavam TOD antes deste. Assim como quase todos os indivíduos com ASPD tinham antes TC (follow-back). No entanto, a maioria das crianças com TOD não evoluíram para TC (follow-forward). Este também é o caso do estudo com amostra comunitária *Great Smoking Mountain* (Rowe et al., 2002), em que 60% dos meninos com TOD não apresentaram evolução para TC, assim como a maioria dos que apresentavam TC não evoluíram para ASPD. Este entendimento se torna importante para que os dados referentes à predição de transtornos, a partir de outros transtornos menos graves, não sejam lidos como representando um determinismo absoluto. Na maioria dos casos não acontece a evolução até os transtornos mais graves (Rowe et al., 2010). Ainda, assim, partindo do ASPD e olhando “para trás”, para o desdobramento dos transtornos ao longo do desenvolvimento, evidencia-se que o início da sintomatologia é precoce e que a maioria dos indivíduos com ASPD evoluíram a partir de sintomas opostos e de conduta muito precoces. Embora infelizmente muitos desses estudos não incluam uma avaliação do TDAH, quando esta foi realizada, este diagnóstico antecedeu os demais. Em Burke et al. (2005) TDAH em meninos prediz TOD, que por sua vez, prediz TC (ver Figura 2).

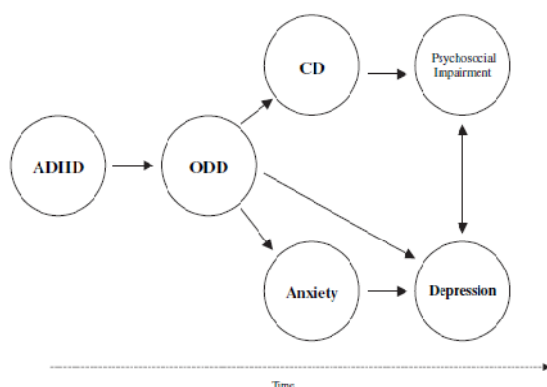


Figura 2. Extraído de Burke et al. 2005; p. 1207

A transformação de TOD em TC é menos clara no caso das meninas (Rowe et al., 2010). Burke et al. (2010) mostraram que pode haver uma diferença por etnia, com as meninas de descendência europeia apresentando maior risco de passagem de TOD para TC. Nock et al. (2007) também apontaram o TDAH como primeiro transtorno a iniciar no curso do desenvolvimento.

O TOD apresenta uma característica preditiva particular, na medida em que indivíduos com o transtorno apresentam risco elevado de apresentar posteriormente, tanto um transtorno externalizante, como TC, quanto transtornos internalizantes, como depressão e ansiedade (Burke et al, 2005, 2010).

Vale lembrar que alguns estudos (Burke et al.; 2005; van Lier et al. 2007) apontaram para a posição de mediação do TOD quando se trata de entender o valor preditivo do ADHD com relação ao TC. O estudo de van Lier mostrou que somente no caso das meninas observa-se valor preditivo direto do TDAH com relação ao TC, apesar do TOD também apresentar o mesmo valor. No caso dos meninos, o TDAH não prediz TC sem que antes estes apresentem sintomas de TOD (Burke et al., 2008).

Prevalências relativas

A prevalência do TDAH se encontra entre 2,5% e 4,4% em adultos (Kooji et al., 2005; Kessler et al., 2006) e 5,3% em crianças de várias regiões do mundo (Polanczyk et al., 2007). Os estudos de prevalência de TOD geralmente não contabilizam este transtorno na presença de TC (respeitando o critério hierárquico, do DSM IV, de proeminência do TC sobre o TOD). A frequência do TOD na população (caso não forem excluídos os casos com diagnóstico de TC) é 9,2% para meninas e 11,2% em meninos (Nock et al., 2007). Setenta por cento dos

indivíduos com TOD apresentam remissão até os 18 anos. No estudo de Merikangas et al. (2010) a prevalência do TC fica em 5.8% para meninas e 7.9% para meninos. Maughan et al. (2004) apresentam dados de diversos estudos populacionais que avaliam as taxas de prevalência do TC entre 1,4% e 3,2% para meninas entre 12 e 14 anos, e entre 3,1% e 13% para meninos nesta mesma faixa etária. Em uma recente meta-regressão que incluiu estudos populacionais em diferentes países, a prevalência foi avaliada em 3,2% para TC e em 3,3% para TOD (Canino et al., 2010)

TDAH, TOD, TC e outras comorbidades psiquiátricas

Conforme ressaltado anteriormente, uma característica do TOD é sua particular posição no desdobramento das patologias através do desenvolvimento. O diagnóstico de TOD se associa tanto a outros transtornos externalizantes, como o TC, como a transtornos internalizantes, como a depressão e a ansiedade (Burke et al., 2005; Nock et al., 2007; Copeland et al., 2009).

A relação do TC com a depressão ainda não está bem esclarecida. Um estudo mostrou que os sintomas depressivos aparecem, em indivíduos com TC, mediados pela presença de falências pessoais vividas ou pela história pregressa de TOD (Burke et al., 2005, figura 2).

A relação do TC com os transtornos por uso de substâncias (TUSP), isto é, álcool, drogas e nicotina, está bastante documentada (Grevet et al., 2006; Odgers et al., 2007). Essa associação provavelmente se constitua em um dos mais importantes desfechos negativos dos transtornos externalizantes. Além disso, há um claro potencial na saúde pública, considerando o enorme potencial preventivo ainda pouco explorado. No caso da nicotina, por exemplo, ainda há na literatura

uma valorização excessiva das supostas propriedades de auto-medicação (Sousa et al., 2010) ou antidepressivas (dos Santos et al., 2010), dessa substância. No entanto, as evidências recentes mostram que o tabagismo, assim como outros TUSP são essencialmente um desfecho da cascata da desinibição comportamental (Sousa et al., 2010) sendo a depressão, nesse caso, mais uma consequência negativa da dependência (dos Santos et al., 2010) .

Etiologia e desenvolvimento dos transtornos externalizantes e desinibição comportamental

Os estudos com gêmeos têm demonstrado um componente genético significativo tanto para o TDAH (Faraone and Mick, 2010), como também para TOD e TC (Kendler et al., 2003; Hicks et al., 2004), acrescidos de efeitos ambientais compartilhados e não-compartilhados, dependendo do transtorno. As mesmas bases biológicas desse conjunto de transtornos psiquiátricos também influenciam determinados aspectos cognitivos e de personalidade, fazendo parte da cascata da desinibição comportamental (Tarter et al., 2003; Young et al., 2009).

Tendo isso por base, é importante compreender também o contexto em que se dá o aparecimento desses problemas ao longo da vida. As dimensões de temperamento de emocionalidade negativa e comportamentos opostos podem ser observados desde antes da pré-escola (Egger and Angold, 2006; Loeber et al., 2009). Escores elevados em procura de novidades e baixos em evitação de danos em crianças avaliadas no jardim-de-infância (6 anos de idade) mostraram-se preditoras do tabagismo de início precoce em meninos de 10 a 15 anos (Masse e Tremblay, 1997). Crianças com escores mais elevados em

características de desinibição comportamental também tiveram um início mais precoce de uso de outras substâncias na adolescência (Tarter et al., 2003; Iacono et al., 2008).

Burke et al. (2008) descreveram um padrão bidirecional onde a presença de sintomas de TOD prediz a piora dos comportamentos dos pais, na relação com a criança, ao longo dos anos. Entre os comportamentos dos pais avaliados naquele estudo, somente o padrão de comportamento disciplinar tímido (os pais evitam comportamentos disciplinadores com receio das reações dos filhos) piorou os sintomas de TOD (Burke et al., 2008). Sintomas de TC apresentaram valor preditivo para piora da supervisão, mas não foram antecipados por nenhum comportamento dos pais. A conclusão dos autores é que os comportamentos dos filhos exercem maior ou igual influência no comportamento dos pais do que o reverso (Burke et al., 2008). Fatores da própria criança como a desregulação afetiva permitem a busca por fatores biológicos no TOD (Loeber et al. 2009). Ainda que não possam ser considerados como causas do TC, uma série de fatores associados foram identificados, como mães jovens, história de patologia psiquiátrica e comportamentos anti-sociais, incluindo TPAS e uso de substâncias pelos pais (Burke et al., 2008). Loeber et al. (2009) definem ainda um conjunto mais grave de traços psicopáticos para o qual os fatores etiológicos apontam para influência genética e de comportamentos dos pais, como disciplina severa e inconsistente.

3 – Justificativa

A presença concomitante de TDAH, TOD e TC está presente na infância em uma frequência maior do que a esperada ao acaso. Na última década, as evidências têm mostrado que o fenômeno se repete nos adultos. Tendo em vista a alta prevalência (durante a vida) de TOD (40%), de TC (20%), e de TPAS (8%) apresentadas pelos pacientes com TDAH de nossa amostra, faz-se relevante avaliar o significado destas comorbidades nestes pacientes. Esta caracterização ainda é insipiente em amostras clínicas de pacientes adultos. Alguns dos desfechos que avaliamos são relativamente raros e necessitam de grandes amostras para análise, principalmente quando precisam ser divididas em vários grupos. Neste sentido, buscamos contribuir com o esclarecimento destas questões utilizando uma amostra relativamente grande de adultos portadores de TDAH, associado ou não aos demais transtornos. A hipótese básica é de que haja um aumento gradual, através dos grupos da análise, das demais características externalizantes, incluindo a gravidade dos sintomas de TDAH e as comorbidades.

4 – Objetivos

4.1 - Objetivo Geral

Analisar como a história de TC ou TOD na infância e adolescência se relaciona com a saúde mental de adultos com TDAH, e como esses achados se ajustam ao modelo de desinibição comportamental.

4.2 - Objetivos Específicos

4.2.1. Avaliar a extensão do impacto das comorbidades de TOD e TC na saúde mental global de adultos com TDAH;

4.2.2. Avaliar possíveis relações entre estes achados com os perfis de desenvolvimento neurológico, personalidade e comorbidades característicos do modelo de desinibição comportamental.

5. Metodologia

5.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal com amostragem por conveniência.

5.2. Amostra

Os dados coletados são provenientes de uma amostra de pacientes adultos com TDAH, atendidos no ambulatório de pesquisa em TDAH de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, comparada com amostra controle coletada no Serviço de Hemoterapia (Banco de Sangue) do mesmo hospital.

5.3. Critérios de inclusão

a) Para os casos: diagnóstico de TDAH na infância e na vida adulta, o critério de idade de início foi flexibilizado, permitindo o início do prejuízo até os 12 anos de idade (Karam et al, 2008). No caso do grupo controle, para a inclusão no estudo, os voluntários não devem apresentar história de TDAH.

b) Idade acima de 18 anos;

c) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após ter demonstrado capacidade de entendimento das informações contidas no mesmo e dos esclarecimentos fornecidos pelo clínico responsável.

5.4. Critérios de exclusão

a) Doença neurológica importante (epilepsia, sequela de acidente vascular cerebral e doenças degenerativas);

b) Transtorno psicótico atual ou no passado;

c) Quociente de Inteligência < 70 (Kaplan et al., 1991).

5.5. Instrumentos de avaliação

A descrição dos instrumentos utilizados no presente trabalho pode ser encontrada no artigo correspondente (item 7, página 21)

6. Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n° 01-321). Os pacientes ingressaram no estudo mediante aceitação prévia, participaram de maneira voluntária e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética do hospital (Anexo A e B). O projeto para a coleta do grupo controle foi aprovado como adendo ao projeto citado acima, pelo comitê de ética do mesmo hospital. Os voluntários que participaram como controles assinaram outro termo de consentimento livre e esclarecido também aprovado pelo mesmo comitê (Anexo C e D).

7. Artigo

The long lasting implications of conduct and oppositional defiant disorders: a view from adults with ADHD

Submitted to the *Journal of Psychiatric Research*

**The long lasting implications of conduct and oppositional defiant disorders:
a view from adults with ADHD**

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

Running Title: **History of ODD and CD in adults with ADHD**

Drs. Vitola, Grevet, Salgado, Silva, Karam, Victor, Picon, da Silva, Giordani, Belmonte-de-Abreu, Bau: ADHD Outpatient Program – Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Drs. Belmonte-de-Abreu, Rohde: Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Dr. Rohde: National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Porto Alegre, Brazil

Dr. Bau, Roth, Contini: Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

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

Sources of financial and material support

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS-PRONEX), DECIT/SCTIE/MS/PPSUS and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Acknowledgments

Aline G. Fischer, Christiane R. Garcia, Flávio Vicente, Gregory D. Zeni, Nyvia O. Sousa and Luciana Nerung helped in the data collection of ADHD patients.

Potential conflict of interests

Dr. Rohde was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis and Shire in the last three years (less than U\$ 10,000 per year and reflecting less than 5% of his gross income per year). He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part of two child psychiatric meetings from Novartis and Janssen-Cilag. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. Dr. Belmonte-de-Abreu is on the speaker's bureau or is a consultant for Janssen-Cilag and Bristol-Myers Squibb. Dr Grevet is on the speaker's bureau or is a consultant for Novartis, Janssen-Cilag and Shire.

Abstract

Objective: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) are frequently co-occurring disorders in children and adolescents. However, their clinical status among adults is disputed. This study analyzes how the clinical presentation of persistent ADHD might be influenced by a childhood or adolescence history of CD and ODD, and how these findings fit in the behavioral disinhibition framework.

Methods: Patients with ADHD (n= 458) were ascertained in an ADHD outpatient clinic. Diagnoses were based on the DSM-IV criteria and all subjects were evaluated using the K-SADS-E for ADHD and ODD, MINI for CD/ASPD, SCID-I for other comorbidities, SNAP-IV for ADHD severity and Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI) for personality. We first compared patients with a control group evaluated with the same protocol (n=121). For those variables with significant differences, we compared three groups of patients: ADHD without history of CD or ODD (n=178); ADHD + history of ODD (without CD) (n=184) and ADHD + history of CD (with or without ODD) (n=96).

Results: Patients with ADHD presented a worse profile than controls in several variables, including a higher frequency of all comorbidities. Within the ADHD group, a history of CD (and to a lower extent ODD) is associated with a more severe and externalizing profile.

Conclusions: A history of CD (and to a lower extent ODD) is associated with a more severe and externalizing profile. Past CD and ODD entail a significant negative mental health impact on persistent ADHD, reinforcing the predictive validity of these entities in adulthood mental health. These findings suggest a link among neurodevelopmental deficits, personality characteristics, and unfolding of psychopathology consistent with the behavioral disinhibition cascade.

Key Words: ADHD, oppositional, conduct, adults, externalizing, disinhibition.

Introduction

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) constitute a group of frequently co-occurring externalizing psychiatric disorders (Costello et al., 2003; Connor et al., 2010). The concept of externalizing (as opposed to internalizing) behavioral dimension derives from a factor analysis of items of the Child Behavioral Checklist (Achenbach and Edelbrock, 1984). Several studies reinforced the validity of this distinction in children and adults (Kendler et al., 1997, 2003; Krueger et al., 1998, 1999, 2007; Young et al., 2000; Hicks et al., 2004). A possible mechanism for the vulnerability to externalizing disorders is linked to the behavioral disinhibition concept (Tarter et al., 2003; Iacono et al., 2008; Young et al. 2009). Young et al. (2009) proposed that the underlying pathology of behavioral disinhibition is a genetically influenced deficit in the ability to inhibit impulses to act in ways that may result in negative consequences. Deficits in response inhibition predispose not only to ADHD, CD and ODD, but also to substance use disorders and personality characteristics as novelty seeking (Young et al., 2009).

Several longitudinal studies in the last decade revealed that ADHD, ODD and CD in children predict different psychiatric outcomes in young adults, supporting the utility and validity of these diagnoses (Biederman, 2008; Young et al., 2009; Kim-Cohen et al., 2003; Burke et al., 2005; Copeland et al., 2009; Rowe et al., 2010). The cross-sectional National Comorbidity Survey is also consistent with these findings (Nock et al., 2007). However, the place of this group of disorders in adult psychiatry nosology is still under dispute. ADHD and especially ODD and CD lack adult age-specific diagnostic criteria in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition (DSM-IV) (APA, 1994). The fact that similar sets of symptoms of CD and antisocial personality disorder (ASPD)

are classified respectively as Axis I and Axis II has been much criticized, with the proposition that ASPD should be placed in Axis I in the DSM-5 (Krueger et al., 2005; Moffitt et al., 2008).

A possible reason for these classification caveats is the relative scarcity of clinical referred studies that compare the characteristics of ADHD, CD and ODD. To our knowledge, this comparison was performed in only one sample of children (Biederman et al., 1996) and one sample of adults (Harpold et al., 2007). This approach is necessary considering the extensive overlaps between these disorders and the fact that ADHD tends to precede ODD, and ODD to CD (Burke et al., 2005). Harpold et al. (2007) verified in adults with ADHD that comorbid CD and ODD were specifically associated with several negative aspects. These results suggested the utility of CD and ODD diagnoses in adults.

The present study analyzes the clinical and personality correlates of different patterns of history of externalizing disorders in a relatively large sample of adult patients with ADHD and controls. We aim to understand how a childhood and adolescent history of CD and ODD impact on the global mental health of adults suffering from ADHD, and verify how these findings fit in the behavioral disinhibition framework.

Method

Subjects

ADHD Sample

The sample comprised 458 ADHD subjects consecutively referred to the adult ADHD outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from September 2002 to October 2010. Subjects were Brazilians of European descent,

being at least 18 years old and fulfilling diagnostic criteria for DSM-IV ADHD both currently and in childhood, based on structured diagnostic interview and confirmed by clinical judgment. Exclusion criteria were the presence of significant neurological disease that might affect cognition, like epilepsy, sequelae of cerebrovascular accidents and degenerative disorders, current or past history of psychosis and estimated IQ ≤ 70 (Kaplan et al., 1991). Among patients assessed for eligibility, 11% did not have ADHD and 9% fulfilled exclusion criteria. The project was approved by the Ethics Committee of the Hospital, and all patients signed an informed consent.

Control sample

The control group comprises 121 adult blood donors recruited in the same hospital where patients were ascertained. They are similar to cases in relation to socioeconomic and education levels, gender and ethnicity. The exclusion criteria for the control group were the same as for patients in addition to the fulfillment of lifetime DSM-IV ADHD diagnosis. All subjects signed a specific informed consent approved by the Ethics Committee of the Hospital.

Diagnostic Process

The interviewers in this research were all psychiatrists extensively trained in application of all instruments of the research protocol. ADHD and ODD diagnoses were based on DSM-IV criteria using the respective sections of the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante et al., 1995). The K-SADS-E is a semi-structured interview for children and adolescents aged 6 to 18 years, which assesses current episodes and the severest episode in the past (lifetime) of DSM-IV psychiatric disorders in children (Ambrosini, 2002). Some descriptions of ADHD

symptoms were adapted to make them developmentally suitable for adults. In addition, the criterion for onset of symptoms was adjusted to age 12 or earlier instead of 7 or earlier (Grevet et al., 2005) as reported by others, due to operational advantages and diagnostic reliability (Applegate et al., 1997; Barkley & Biederman, 1997; Rohde et al., 2000; Karam et al., 2009; Kieling et al., 2010). The evaluation of CD and ASPD were performed with the Brazilian Portuguese version (Amorim, 2000) of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998). The assessment of CD is a preliminary and mandatory step in the section of M.I.N.I. for the diagnosis of ASPD. The diagnosis of CD is based on 6 questions addressing symptoms derived from the DSM-IV.

Axis I psychiatric comorbidities were evaluated using the SCID-I structured interview system (First et al., 1998). The severity of ADHD symptoms was assessed in both samples by Swanson, Nolan, and Pelham scale - version IV (SNAP-IV) (Swanson, 1992). This instrument includes items from DSM-IV criteria for ADHD and ODD. It is based on a 0 to 3 rating scale: Not at All=0, Just a Little=1, Quite a Bit=2, and Very Much=3. SNAP-IV scores are computed by summing scores in items from each dimension (inattention, hyperactivity/impulsivity, and oppositional defiant), divided by number of items in the dimension. We applied the version validated to Portuguese (Mattos et al., 2006) with a few adaptations to the adult age. Barkley's current and childhood symptoms scales (self-report forms) address the impairment due to current and past ADHD symptoms listed in the DSM-IV diagnostic criteria (Barkley & Murphy, 1998). The subset of the scale used in our study asks patients to report how often their symptoms interfere in ten areas of life activities.

Temperament and character dimension scores were assessed by Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al., 1993),

version 9, validated to Portuguese (Fuentes et al., 1999). The TCI employs a list of 240 sentences to be read and rated as true/false. Each sentence is part of 1 out of 7 general scales, comprising 4 temperament dimensions (novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence) and 3 character dimensions (self-directedness, cooperativeness and self-transcendence). This scale is based on psychobiological model of temperament and character and is strongly associated with dimensions and subtypes of ADHD in adults (Salgado et al., 2009). The research protocol also included assessment of demographic and education data, medical history and social problems.

Statistical analyses

In a preliminary, descriptive step, controls and patients with ADHD were compared in relation to all variables studied. The aim of this step is to identify characteristic that are associated to ADHD as a whole. This approach decreased the number of comparisons, making the analysis more conservative. Only the variables for which significant findings were obtained in the first step were included in the comparison among patients with ADHD.

Three groups of patients with ADHD were compared: 1) ADHD without history of CD or ODD (n=178); 2) ADHD + history of ODD (without CD) (n=184) and 3) ADHD + history of CD (with or without ODD) (n=96). We restricted the analysis to data on childhood and adolescence instead of considering also current diagnoses due to the neurodevelopmental nature of these disorders and also in order to limit the number of categories to compare. In addition, we did not consider as lifetime ODD those patients that did not fulfill criteria for ODD in the childhood and present only current (adult) diagnosis.

Considering the possibility that the diagnosis of ASPD might entail the same information given by a history of CD and ODD in youth, we performed an additional analysis excluding patients with ASPD.

Categorical variables were analyzed by the Pearson chi-square test followed when necessary by post-hoc comparisons provided by WINPEPI (Abramson, 2004). Continuous variables were analyzed by ANOVA and Bonferroni post-hoc comparisons in the SPSS software. All tests were 2-tailed and significance level was set at 0.05.

Results

Patients with ADHD and controls

Tables 1 and 2 present a general description of the samples included in this study. As expected, patients with ADHD had a higher frequency of developmental and school problems, trauma, comorbidities, ADHD symptoms and a different personality profile, in comparison with controls. These variables were thus included in the following analyses.

Comparison between patients with ADHD with or without ODD or CD (Tables 3 and 4)

No between-group differences were observed for complicated delivery, head trauma, major depressive and anxiety disorders, harm avoidance, and persistence.

Patients with a history of CD presented a worse profile than the other two groups of patients in several measures, including speech acquisition and fine motor skills problems, and school (including year repetition), law and authority

problems. Compared to patients with ADHD alone, individuals with CD also had higher rates of bipolar and substance use disorders, higher ADHD severity and impairment, higher levels of novelty seeking, and lower self-directedness and cooperativeness.

Patients with ODD differ significantly in relation to patients with ADHD (without ODD or CD), and in relation to patients with ADHD + CD, in novelty seeking, problems with authority figures, and school expulsion and/or suspension. They do not differ from patients with CD but have a worse profile than patients with ADHD (without ODD or CD) in problems with gait acquisition, SNAP-IV hyperactivity, impairment, and cooperativeness.

We repeated all analyses excluding patients with ASPD (data available upon request). With the exception of substance use disorders, findings did not differ from those presented in Tables 3 and 4. When patients with ASPD were excluded from the CD group, there were no between-group differences in relation to substance use disorders.

Discussion

The results of this study suggest that the presence of a history of CD and ODD is associated with a higher burden of psychopathology in adults with ADHD, reinforcing their validity and justifying their routine evaluation in adult psychiatry. The presence of childhood or adolescent CD is associated with increased severity and impairment of ADHD, higher frequency of comorbidities and a more disinhibited personality profile. ODD is also associated with ADHD severity and impairment. These data fit into a behavioral disinhibition framework that ranges from prenatal complications, neurodevelopmental deficits, various personality traits and comorbid disorders (Young et al., 2000, 2009; Dinn et al., 2004).

The diagnoses of CD, ODD and ADHD are lead causes of referral to child psychiatrists (Loeber et al., 2000). The presence of ODD and CD in children with ADHD is associated with severe mental health and social problems (Murphy et al., 2002; Biederman et al., 2008).

Interestingly, adult psychiatrists do not pay sufficient clinical attention to the assessment of a history of CD and ODD during childhood and adolescence in their patients, even in those with ADHD. Although lack of adequate training might explain this issue, two alternative reasons deserve investigation. First, they might not have adequate data about the relevance of assessing a childhood history of these two conditions in their patients. So, our findings and those from other studies (Harpold et al., 2007) are extremely important to familiarize adult psychiatrists with a more developmental perspective. Second, they might think that the impairment of a history of CD and ODD in youth is completely captured by the diagnosis of ASPD in adulthood. In other words, the history of ODD/CD during youth would only impact on the adult life of their ADHD patients if the trajectory of the behavioral disinhibition cascade ends in an adult diagnosis of ASPD. In fact, only 32 out of 96 patients with a history of CD during youth in our sample had an adult ASPD diagnosis. The analysis excluding these patients with ASPD showed that, with the exception of substance use disorders, results did not differ. A history of childhood or adolescent CD and ODD is thus relevant in adult psychiatry even among patients that do not fulfill criteria for ASPD. This information is even more relevant if we consider the fact that adult ADHD in clinical samples is strongly associated with psychiatric comorbidities (Grevet et al., 2006).

The advancement in the nosology on the spectrum of externalizing comorbidities in adult psychiatry has been undermined by a vicious circle process fed by a lack of nosologic clarity and recognized validity. In its turn, this scenario is

associated to a relative scarcity of neurobiological studies that could support the entities and diagnoses. The present findings converge with those of Harpold et al. (2007) in the sense that the trajectory of CD and ODD during youth makes worse the profile of ADHD among adults. These data support the view that ADHD patients with a history of CD and ODD demand special attention considering preventive interventions and early treatment of emerging externalizing problems.

This study presents some limitations that should be considered. The psychiatric profile of ODD and CD patients without ADHD may be different from those ascertained in our ADHD outpatient clinic. Second, it is also important to consider that cross-sectional designs are not appropriate to establish cause-effect relationships. However, our findings have the strength of being closer to the clinical practice than findings from population based longitudinal studies. Third, our diagnosis of CD/ODD during childhood and adolescence was based in some but not all DSM-IV symptoms and was gathered by retrospective self-report. Finally, despite the fact that our sample size is one of the biggest ever reported in clinical referred samples of ADHD, a larger sample size would have made secondary analyses feasible. For example, the small number of women with lifetime conduct disorder (n=25) precluded the analysis of possible gender interactive effects. These are very important issues that demand future studies with significantly higher sample sizes.

The history of CD and ODD further increases the significant medical implications of persistent ADHD, especially for the externalizing characteristics. There is a need for a more developmental perspective in adult psychiatric research, stressing the inclusion of these evaluations. Our findings are consistent with a link among neurodevelopmental deficits, personality characteristics, behavioral disinhibition and unfolding of psychopathology over the lifespan.

References

- Abramson, J.H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2004. 1: 6.
- Achenbach TM, Edelbrock CS. Psychopathology of childhood. *Annual Review of Psychology* 1984;35:227-56.
- Ambrosini, PJ. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 39: 49–58.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000; 22:106-115.
- Applegate B, Lahey B, Hart E, Biederman J, Hynd G, Barkley R, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Waldman I, Shaffer D. Validity of the age of onset criterion for attention-deficit/hyperactivity disorder: a report from the DSM-IV field trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36:1211–21.
- Barkley RA, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36:1204–10.
- Barkley RA, Murphy KR. *Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook*. Second ed. New York: The Guilford Press, 1998.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, Greene RW,

- Russell RL. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35:1193-204.
- Biederman J, Petty CR, Dolan C, Hughes S, Mick E, Monuteaux MC, Faraone SV. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychological Medicine* 2008;38:1027-36.
- Burke JD, Loeber R, Lahey BB, Rathouz PJ. Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2005;46:1200-10.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50:975-90.
- Connor DF, Steeber J, McBurnett K. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* 2010;31:427-440.
- Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Archives of General Psychiatry* 2009;66:764-72.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:837-844.
- Dinn WM, Aycicegi A, Harris CL. Cigarette smoking in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Addictive Behaviors*. 2004; 29:107-26.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I. Disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). New

- York: Biometric Research Department, New York State. Psychiatric Institute, 1998.
- Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento de caráter de Cloninger – validação da versão em Português. *Revista de Psiquiatria Clínica* 1999; 26: 363–76.
- Gadow KD, Sprafkin J, Schneider J, Nolan EE, Schwartz J, Weiss MD. ODD, ADHD, versus ODD+ADHD in clinic and community adults. *Journal of Attention Disorders* 2007;11:374-83.
- Grevet EH, Bau CA, Salgado CA, Fischer A, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2005;63:307–10.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2006;256:311-9.
- Harpold T, Biederman J, Gignac M, Hammerness P, Surman C, Potter A, Mick E. Is oppositional defiant disorder a meaningful diagnosis in adults? Results from a large sample of adults with ADHD. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 2007;195:601-5.
- Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG, McGue M, Patrick CJ. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:922-8.

- Iacono WG, Malone SM, McGue M. Behavioral disinhibition and the development of early-onset addiction: common and specific influences. *Annual Review of Clinical Psychology* 2008;4:325-48.
- Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC. WAIS-R: manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1991.
- Karam RG, Bau CHD, Salgado CAI, Kalil KLS, Victor MM, Sousa NO, Vitola ES, Picon FA, Zeni GD, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P, Grevet EH. Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:697–701.
- Kendler KS, Davis CG, Kessler RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *The British Journal of Psychiatry* 1997;170:541-8.
- Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:929-37.
- Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, Tannock R, Castellanos FX. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:14-6.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:709-17.
- Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE, Silva PA. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *Journal of Abnormal Psychology* 1998;107:216-27.
- Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:921-6.

- Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ, Iacono WG. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *Journal of Abnormal Psychology* 2005;114:537-50.
- Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ, Benning SD, Kramer MD. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *Journal of Abnormal Psychology* 2007;116:645-66.
- Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:1468-84.
- Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. A Brazilian version of the MTA-SNAP-IV for evaluation of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional-defiant disorder. *Revista de Psiquiatria do RS* 2006;28:290-7.
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC. KSADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo: FMUSP, 1995.
- Moffitt TE, Arseneault L, Jaffee SR, Kim-Cohen J, Koenen KC, Odgers CL, Slutske WS, Viding E. Research review: DSM-V conduct disorder: research needs for an evidence base. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2008;49:3-33.
- Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *Journal of Mental and Nervous Disease* 2002;190:147-57.
- Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC. Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National

- Comorbidity Survey Replication. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2007;48:703-13.
- Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000;9:212–8.
- Rowe R, Costello EJ, Angold A, Copeland WE, Maughan B. Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2010;119:726-38.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-international neuropsychiatric interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinic Psychiatry* 1998;59:22–33.
- Swanson JM. *School-based assessments and interventions for ADD students*. Irvine, CA: KC Publishing, 1992
- Tarter RE, Kirisci L, Mezzich A, Cornelius JR, Pajer K, Vanyukov M, Gardner W, Blackson T, Clark D. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1078-85.
- Young SE, Stallings MC, Corley RP, Krauter KS, Hewitt JK. Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *Am J Med Genet*. 2000 Oct 9;96(5):684-95.
- Young SE, Friedman NP, Miyake A, Willcutt EG, Corley RP, Haberstick BC, Hewitt JK. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *Journal of Abnormal Psychology* 2009;118:117-30.

TABLE 1. Developmental history and comorbidities in adult patients with ADHD and controls

	Control group (n=121)	ADHD (n=458)	P
		n (%)	
Sex – Male	56 (46.3)	236 (51.4)	0.32
Substance use – pregnancy	13 (10.7)	75 (16.4)	0.13
Complicated delivery	6 (5.0)	98 (21.4)	<0.001
Seizures during childhood	4 (3.3)	25 (5.4)	0.34
Gait acquisition problems	0 (0)	19 (4.1)	0.02
Speech acquisition problems	1 (0.8)	52 (11.3)	<0.001
Fine motor skills problems	4 (3.3)	116 (25.3)	<0.001
Car accidents	41 (33.9)	145 (42.5)	0.19
Bone fracture	44 (36.4)	194 (42.3)	0.24
Head trauma	5 (4.1)	58 (12.7)	0.01
School year repetition	41 (33.9)	103 (57.9)	<0.001
Problems with authority or discipline	5 (4.1)	185 (40.3)	<0.001
School suspension and/or expulsion	15 (12.4)	152 (33.1)	<0.001
Problems with the law and/or police	0 (0)	51 (11.1)	<0.001
Major depressive disorder	33 (27.3)	174 (38.0)	0.03
Bipolar disorder	5 (4.1)	84 (18.3)	<0.001
Anxiety disorders	24 (19.8)	151 (33.0)	0.01
Nicotine dependence	26 (21.5)	201 (43.8)	<0.001
Substance use disorders	4 (3.3)	92 (20.1)	<0.001

TABLE 2. Severity, impairment and TCI scores in adult patients with ADHD and controls

	Control group (n=121)	ADHD (n=458)	p
	mean (SD)		
Severity and Impairment			
SNAP-inattention	0.37 (0.3)	1.85 (0.6)	<0.001
SNAP-hyperactivity	0.42 (0.4)	1.51 (0.7)	<0.001
Impairment (last 6 months)*	0.28 (0.3)	1.73 (0.6)	<0.001
TCI scores			
Harm Avoidance	14.9 (7.0)	20.0 (6.9)	<0.001
Novelty Seeking	18.7 (6.1)	24.3 (6.2)	<0.001
Reward Dependency	15.3 (3.5)	15.2 (7.4)	0.94
Persistence	5.3 (1.6)	4.3 (1.9)	<0.001
Self-directedness	34.1 (6.3)	22.1 (8.4)	<0.001
Cooperativeness	34.2 (4.7)	30.0 (6.2)	<0.001
Self-transcendence	15.0 (6.0)	16.8 (8.3)	0.09

*Barkley's current (last 6 months) scale (self-report form).

TABLE 3. Developmental history and comorbidities in adult patients with ADHD

	ADHD (n=178)	ADHD + ODD (n=184)	ADHD + CD (n=96)	P	Post hoc comparisons*
	n (%)				
Developmental history					
Complicated delivery	36 (20.2)	35 (19)	27 (28.1)	0.19	-
Gait acquisition problems	2 (1.1)	12 (6.3)	5 (5.6)	0.03	A<O
Speech acquisition problems	14 (7.9)	20 (10.9)	18 (18.8)	0.03	A<CD
Fine motor skills problems	32 (18.0)	43 (23.4)	41 (42.7)	<0.001	A,O<CD
Head trauma	21 (11.9)	25 (13.6)	12 (12.5)	0.88	-
Problems with authority or discipline	35 (19.7)	81 (44.0)	69 (71.9)	<0.001	A<O<CD
School suspension and/or expulsion	35 (19.7)	62 (32.6)	55 (59.4)	<0.001	A<O<CD
School year repetition	103 (57.9)	118 (62.1)	71 (78.9)	0.003	A,O<CD
Problems with the law and/or police	11 (6.2)	14 (7.6)	26 (27.1)	<0.001	A,O<CD
Comorbid psychiatric disorders					
Major depressive disorder	65 (36.5)	77 (42.1)	32 (33.3)	0.31	-
Bipolar disorder	19 (10.7)	35 (19.1)	30 (31.3)	<0.001	A<CD
Nicotine use	66 (37.1)	77 (41.3)	57 (60.4)	<0.001	A,O<CD
Substance use disorder	27 (15.2)	32 (17.5)	33 (34.4)	<0.001	A,O<CD
Anxiety disorders	54 (30.3)	67 (35.2)	30 (34.4)	0.60	-

*A, ADHD group; O, ADHD+ODD group; CD, ADHD+CD group.

TABLE 4. Severity, impairment and TCI scores in adult patients with ADHD

	ADHD (n=178)	ADHD +ODD (n=184)	ADHD+CD (n=96)	p	Post hoc comparisons**
	Mean (\pm SD)				
Severity and Impairment					
SNAP-IV inattention	1.78 (0.6)	1.86 (0.5)	1.99 (0.6)	<0.001	A<CD
SNAP-IV hyperactivity	1.26 (0.7)	1.64 (0.7)	1.75 (0.7)	<0.001	A<O,CD
Impairment (last 6 months)*	1.57 (0.5)	1.79 (0.6)	1.93 (0.6)	<0.001	A<O,CD
TCI scores					
Harm Avoidance	20.3 (6.6)	20.5 (7.2)	18.6 (6.8)	0.08	-
Novelty Seeking	22.7 (6.1)	24.6 (6.0)	26.9 (6.8)	<0.001	A<O<CD
Persistence	4.3 (2.0)	4.2 (1.9)	4.4 (1.8)	0.53	-
Self-directedness	23.8 (8.3)	21.9 (8.4)	19.2 (7.8)	<0.001	A,O>CD
Cooperativeness	31.6 (5.5)	29.5 (6.5)	28.1 (6.2)	<0.001	A>O,CD

*Barkley's current (last 6 months) scale (self-report form).

**A, ADHD group; O, ADHD+ODD group; CD, ADHD+CD group.

8. Considerações Finais

A presente dissertação representa um esforço para contextualizar os transtornos externalizantes a partir do estudo de uma amostra de alto risco, composta por adultos com TDAH. Os dados obtidos com essa abordagem devem ser analisados juntamente com os obtidos a partir de estudos com objetivos análogos, porém com delineamentos e amostras muito diferentes.

O estudo de sintomas disruptivos presentes após a adolescência tem sido na maioria das vezes realizado em amostras de crianças seguidas até a vida adulta, ou em amostras de adultos com TPAS. Amostras de indivíduos que procuram o tratamento na vida adulta apresentam características próprias, como o fato de serem formadas por pessoas que apresentam algum motivo concreto para encaminhamento nessa etapa da vida. O estudo de Harpold et al. (2007) é o único com avaliação diagnóstica formal a abordar as implicações clínicas do TOD e do TC.

Harpold et al. (2007) e Gadow et al. (2007) apresentam argumentos provenientes da clínica com pacientes adultos para postular suas hipóteses. Para estes autores, os adultos que preenchem critérios (Harpold et al., 2007) ou apresentam sintomas de TOD (Gadow et al., 2007) apresentam dificuldades com situações em contexto hierárquico, discutem e irritam-se com frequência, não gostam de seguir regras e apresentam atitudes negativistas e de recusa. Várias podem ser as implicações para o tratamento do TOD e das frequentes comorbidades, na medida em que a recusa e o negativismo podem se tornar empecilhos para a implementação das terapêuticas indicadas.

Na nossa amostra, uma parcela muito grande dos adultos com TDAH preenchem os critérios do DSM-IV para TOD, com frequências diferentes, se

considerado o diagnóstico atual ou passado, ou ainda, se aplicando ou não a exclusão pela presença de TPAS. Em qualquer hipótese, é a comorbidade mais comum na amostra. De fato, não é surpreendente que os transtornos externalizantes da infância permaneçam presentes através da vida adulta. O mesmo ocorre com outros problemas do desenvolvimento como o autismo (e o Transtorno de Asperger), e como os transtornos da linguagem e aprendizagem. Por isso, é necessário ampliar a atenção sobre a continuidade dos transtornos “da infância” no processo de avaliação diagnóstica em adultos.

As informações aqui obtidas devem fazer parte de um esforço para a integração do conhecimento envolvendo diferentes áreas da ciência, no tocante aos desfechos relacionados com a agressividade, impulsividade, acidentes, violência e TUSP. Assim como existe certa dificuldade na harmonização conceitual entre a psiquiatria da infância e adolescência e a de adultos, dificuldade maior existe na integração entre a psiquiatria e áreas como o direito, a pedagogia e a sociologia. O tamanho do desafio que se impõe provavelmente é ainda maior do que o que foi possível avaliar no presente trabalho. Isso porque os casos mais graves relacionados com transtornos externalizantes com certeza não estão representados nessa amostra de pacientes que na maioria das vezes são auto-referidos. Infelizmente, os casos podem ter trajetórias incompatíveis com a participação nessa amostra, como, por exemplo, prisão ou exclusão extrema.

Este estudo confirmou a hipótese de que o grupo de pacientes que chegou a apresentar o TOD ou o TC na infância e/ou na adolescência manifesta outras características de desinibição comportamental associadas em maior grau do que o grupo que apresentou somente TDAH. Essa confirmação

apóia a idéia de que é necessário atentar para a história de cada um desses transtornos, já que a presença dos mesmos pode ter várias outras repercussões importantes e que devem ser alvo de condutas preventivas e terapêuticas. É importante que os dados referentes a estes transtornos sejam considerados pelo viés das possibilidades de intervenção preventiva e como contribuições ao avanço da psicopatologia do desenvolvimento, e não pelo viés determinista.

9. Referências bibliográficas da introdução, revisão da literatura e discussão

Achenbach TM, Edelbrock CS. Psychopathology of childhood. *Annu Rev Psychol.* 1984;35:227-56.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Medicine.* 2006; 36:167-79.

Burke JD, Loeber R, Lahey BB, Rathouz PJ. Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005 Nov;46(11):1200-10.

Burke JD, Pardini DA, Loeber R. Reciprocal relationships between parenting behavior and disruptive psychopathology from childhood through adolescence. *J Abnorm Child Psychol.* 2008 Jul;36(5):679-92.

Burke JD, Hipwell AE, Loeber R. Dimensions of oppositional defiant disorder as predictors of depression and conduct disorder in preadolescent girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 May;49(5):484-92.

Canino G, Polanczyk G, Bauermeister JJ, Rohde LA, Frick PJ. Does the prevalence of CD and ODD vary across cultures? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010 Jul;45(7):695-704.

- Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):764-72.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug;60(8):837-44.
- Dos Santos VA, Migott AM, Bau CH, Chatkin JM. Tobacco smoking and depression: results of a cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. 2010 Nov;197:413-4.
- Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Mar-Apr;47(3-4):313-37.
- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Mar;33(1):159-80.
- Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB, Lewinsohn PM. Refinements in the hierarchical structure of externalizing psychiatric disorders: Patterns of lifetime liability from mid-adolescence through early adulthood. *J Abnorm Psychol*. 2009 Nov;118(4):699-710.
- Gadow KD, Sprafkin J, Schneider J, Nolan EE, Schwartz J, Weiss MD. TOD, ADHD, versus TOD+ADHD in clinic and community adults. *J Atten Disord*. 2007 Nov;11(3):374-83.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder:

- support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;256(5):311-9.
- Harpold T, Biederman J, Gignac M, Hammerness P, Surman C, Potter A, Mick E. Is oppositional defiant disorder a meaningful diagnosis in adults? Results from a large sample of adults with ADHD. *J Nerv Ment Dis*. 2007 Jul;195(7):601-5.
- Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG, McGue M, Patrick CJ. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Sep;61(9):922-8.
- Iacono WG, Malone SM, McGue M. Behavioral disinhibition and the development of early-onset addiction: common and specific influences. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:325-48.
- Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):929-37.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716-23.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):709-17.

- Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Medical*. 2005; 35:817-27.
- Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 1142–47.
- Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE, Silva PA. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *J Abnorm Psychol*. 1998 May;107(2):216-27.
- Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ, Iacono WG. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *J Abnorm Psychol*. 2005 Nov;114(4):537-50.
- Krueger RF, Markon KE. Reinterpreting comorbidity: a model-based approach to understanding and classifying psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006;2:111-33.
- Lahey BB, Rathouz PJ, Van Hulle C, Urbano RC, Krueger RF, Applegate B, Garriock HA, Chapman DA, Waldman ID. Testing structural models of DSM-IV symptoms of common forms of child and adolescent psychopathology. *J Abnorm Child Psychol*. 2008 Feb;36(2):187-206.
- Loeber R, Burke J, Pardini DA. Perspectives on oppositional defiant disorder, conduct disorder, and psychopathic features. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009 Jan;50(1-2):133-42.
- Màsse LC, Tremblay RE. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jan;54(1):62-8.

- Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H. Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Mar;45(3):609-21.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication—Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct;49(10):980-9.
- Moffitt TE, Arseneault L, Jaffee SR, Kim-Cohen J, Koenen KC, Odgers CL, Slutske WS, Viding E. Research review: DSM-V conduct disorder: research needs for an evidence base. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jan;49(1):3-33.
- Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC. Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Jul;48(7):703-13.
- Odgers CL, Caspi A, Broadbent JM, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, Poulton R, Sears MR, Thomson WM, Moffitt TE. Prediction of differential adult health burden by conduct problem subtypes in males. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):476-84.
- Rowe R, Maughan B, Pickles A, Costello EJ, Angold A. The relationship between DSM-IV oppositional defiant disorder and conduct disorder: findings from the Great Smoky Mountains Study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002 Mar;43(3):365-73.

- Rowe R, Costello EJ, Angold A, Copeland WE, Maughan B. Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. *J Abnorm Psychol.* 2010 Nov;119(4):726-38.
- Sousa NO, Grevet EH, Salgado CA, Silva KL, Victor MM, Karam RG, Vitola ES, Picon FA, Zeni GD, Rohde LA, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH. Smoking and ADHD: a evaluation of self medication and behavioral disinhibition models based on comorbidity and personality patterns. *J Psychiatr Res.* 2010 Nov 17. Epub ahead of print.
- Tarter RE, Kirisci L, Mezzich A, Cornelius JR, Pajer K, Vanyukov M, Gardner W, Blackson T, Clark D. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *Am J Psychiatry.* 2003 Jun;160(6):1078-85.
- van Lier PA, van der Ende J, Koot HM, Verhulst FC. Which better predicts conduct problems? The relationship of trajectories of conduct problems with TOD and ADHD symptoms from childhood into adolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007 Jun;48(6):601-8.
- Young SE, Friedman NP, Miyake A, Willcutt EG, Corley RP, Haberstick BC, Hewitt JK. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *J Abnorm Psychol.* 2009 Feb;118(1):117-30.

A. Termo de Consentimento – casos

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.

B. Aprovação da Comissão de Ética - casos



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

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

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

Pesquisadores:

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

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

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

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

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2002.

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

C. Termo de Consentimento – controles

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

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

Prezado(a) Senhor(a):

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

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

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

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

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

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

Paciente

Responsável

Pesquisador

D. Aprovação da Comissão de Ética – controles



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

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

Projeto: 01-321

Pesquisador Responsável:
PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

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

TCLE GRUPO CONTROLE

Data da Versão:

28/12/2007

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

Porto Alegre, 02 de janeiro de 2008.

Prof.^a Nadine Clausell
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA