

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Instituto de Biociências
Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

**INTEGRANDO NEUROIMAGEM E GENÔMICA NA COMPREENSÃO DAS
TRAJETÓRIAS DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

CIBELE EDOM BANDEIRA

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Genética e Biologia Molecular da UFRGS
como requisito parcial para a obtenção do grau
de Doutor em Genética e Biologia Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau
Co-orientador: MD. MSc. Oliver Grimm

Porto Alegre, abril de 2023.

INSTITUIÇÕES E FONTES FINANCIADORAS

A presente Tese de Doutorado foi desenvolvida no Laboratório de Genética Humana Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Parte dessa tese foi desenvolvida no *Laboratory of Translational Psychiatry, Universitätsklinikum*, em Frankfurt, Alemanha, onde a aluna permaneceu por seis meses, financiada pelo programa de Doutorado Sanduíche CAPES PDSE Processo nº 005/2020 (Print/UFRGS).

A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e, durante os 6 meses que desenvolveu atividades de pesquisa na Alemanha, recebeu bolsa de estudos do Conselho Técnico-Científico de Educação Superior (CAPES) pelo Programa Institucional de Internacionalização (Print/UFRGS).

As instituições governamentais que fomentaram a presente Tese de Doutorado foram: (1) CNPq (auxílios 424041/2016-2, 426905/2016-4, 431472/2018-1 e 140853/2019-7), (2) Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (código 0001 e edital Print/UFRGS 005/2020), (3) Programa Institucional de Internacionalização (Print/UFRGS) (57417991), (4) Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) (projeto 16-0600), (5) Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) (PqG-19/2551-001668-9 e PqG-19/2551-0001731-6).

“Reserve o direito de pensar, mesmo se você estiver errado,
é melhor do que não pensar em nada.”

Hipátia de Alexandria

“What I love about science is that as you learn, you don't really get answers. You just get
better questions.”

John Green

AGRADECIMENTOS

*“O que eu sou
Eu sou em par
Não cheguei
Não cheguei sozinho”*
Castanho (Lenine)

A todos os voluntários que participaram desse estudo, obrigada por fazerem ciência conosco. Agradeço a paciência e confiança depositada no nosso grupo ao longo de tantos anos. Às agências de fomento que viabilizaram a execução desse trabalho, bem como ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM) da UFRGS e todos os seus membros. Em especial ao Elmo, por estar sempre pronto para ajudar todos os alunos do PPGBM com suas infinitas dúvidas (e e-mails) com tanto carinho e eficiência. Às instituições financiadoras que viabilizaram o doutorado e o doutorado sanduíche.

Ao meu orientador, Claiton, por todo o apoio, paciência e orientação concedida nos últimos oito anos (desde o meu TCC). Obrigada por estar sempre disponível, não importa o dia da semana nem a hora. Ao longo dos percalços e imprevistos dos últimos quatro anos, umas das poucas certezas foi a de que poderia sempre contar contigo. Ao meu co-orientador, Oliver Grimm, pela fantástica recepção em seu grupo (e por todas as reuniões de grupo feitas em inglês – e não em alemão – só para que eu pudesse entender e participar). Agradeço por todo o aprendizado, confiança e disponibilidade.

Aos que fizeram e fazem parte da matilha, em especial à Nina, Jaqueline, Diego, Bruna, Diana, Djenifer, Maria Eduarda, Júnior, Pâmela, Robson, Eduarda Pereira, Luíza. Obrigada por todas as discussões, o apoio, as comemorações, as conversas, os cafés (infinitos, eu diria – assim como as discussões). O apelido do grupo foi criado porque andamos sempre juntos, na verdade, fazemos tudo juntos. Na ciência não foi diferente, e cada pequena conquista da minha jornada se realizou porque tive vocês junto comigo. Obrigada, minha matilha imbatível! À Renata, pelo apoio diário, profissional, pessoal e em qualquer outro sentido que possa pensar. Mesmo se escrevesse muitas páginas de agradecimento a ti, não seriam suficientes. À Verônica e a Júlia Genro, pelo privilégio de poder colaborar com professoras que admiro tanto. Obrigada a toda a equipe do PRODAH de adultos, em especial ao Eugenio, Eduardo Vitola e ao Felipe Picon.

A todos os meus amigos, por serem meus melhores presentes da vida. Obrigada por entenderem minhas ausências e serem meu refúgio. Aos amigos que fiz durante o doutorado sanduíche em Frankfurt, por fazerem me sentir em casa, pelas aventuras, jantas e risadas. À minha família e, em especial, à minha avó Cecy.

A todos que estiveram envolvidos direta ou indiretamente nesse trabalho e que, por erro meu não tenha mencionado, obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I: Introdução	13
1.1 O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH).....	14
1.1.1 O TDAH em adultos.....	17
1.1.2 Trajetórias do TDAH ao longo da vida.....	19
1.2 Etiologia do TDAH.....	29
1.2.1 Fatores genéticos.....	29
1.2.1.1 Genética e trajetórias.....	34
1.2.2 Fatores ambientais.....	36
1.3 Neuroimagem e TDAH.....	37
1.3.1 Aspectos estruturais.....	38
1.3.2 Aspectos funcionais.....	39
1.3.3 Neuroimagem e trajetórias.....	43
1.4 Genética e neuroimagem.....	47
CAPÍTULO II: Justificativa e Objetivos	50
2.1 Justificativa.....	51
2.2 Objetivos.....	52
2.2.1 Objetivo geral.....	52
2.2.2 Objetivos específicos.....	52
CAPÍTULO III: <i>The course of attention-deficit/hyperactivity disorder through midlife</i>	53
Introduction.....	54
Material and methods.....	55
Results.....	59
Discussion.....	60
References.....	64
Supplementary Material.....	66

CAPÍTULO IV: <i>Exploring Neuroimaging Association Scores in adulthood ADHD and middle-age trajectories</i>	68
Introduction.....	71
Material and Methods.....	72
Results.....	75
Discussion.....	75
References.....	78
Supplementary Material.....	83
CAPÍTULO V: <i>Default Mode Network functional connectivity in ADHD and its midlife clinical trajectories</i>	85
Introduction.....	88
Material and Methods.....	89
Results.....	91
Discussion.....	91
References.....	94
CAPÍTULO VI: Discussão e Considerações Finais	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
CAPÍTULO VII: Produções científicas adicionais	127
CAPÍTULO VIII: Anexos	140

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>5HTT</i>	<i>Serotonin transporter</i>
AN	<i>Affective network</i>
ASRS	<i>Adult Self-Report Scale</i>
<i>BAIAP2</i>	<i>Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2</i>
BOLD	<i>Blood-oxygen-level-dependent</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression Severity</i>
<i>DAT1</i>	<i>Dopamine transporter</i>
DMN	<i>Default-mode network</i>
<i>DRD2</i>	<i>Dopamine receptor D2</i>
<i>DRD4</i>	<i>Dopamine receptor D4</i>
<i>DRD5</i>	<i>Dopamine receptor D5</i>
DSM	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
ENIGMA	<i>Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis</i>
fMRI	Ressonância magnética funcional
FPN	<i>Frontoparietal network</i>
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
GWAS	Estudo de associação por varredura genômica
<i>HTR1B</i>	<i>Serotonin 1B receptor</i>
ICV	Volume intracraniano
PGS	Escore poligênico
QI	Quociente de Inteligência
RDoC	<i>Research Domain Criteria Initiative</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
<i>SLC6A3</i>	<i>Solute carrier family 6 member 3</i>
<i>SLC6A4</i>	<i>Solute carrier family 6 member 4</i>
SNAP	Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale
<i>SNAP25</i>	<i>Synaptosomal-associated protein 25</i>

SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SSN	<i>Somatosensory network</i>
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TUS	Transtorno por uso de substâncias
VAN	<i>Ventral attention network</i>

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade de acordo com a 5ª versão do DSM (DSM-5).....	14
Tabela 2. Estudos de seguimento no TDAH.....	22
Tabela 3. Genes e variantes associadas ao TDAH nos GWASs mais recentes.....	31
Figura 1. Representação esquemática de abordagens que utilizam escore poligênico.....	32
Figura 2. Principais resultados para o <i>resting-state</i> no TDAH.....	41
Figura 3. Padrão de integração e segregação cerebral com a idade em controles e em indivíduos com TDAH.....	44

RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento com etiologia multifatorial, que acomete cerca de 2,5% dos adultos. A neurobiologia e o curso do TDAH ao longo da vida, entretanto, ainda são pouco conhecidos, principalmente em adultos. Nesse sentido, a presente Tese de Doutorado tem como objetivo explorar o papel de fatores demográficos, clínicos, genômicos e cerebrais nas trajetórias do TDAH ao longo da vida adulta. Para isso, uma amostra clínica foi acompanhada ao longo de 13 anos (N=323), sendo avaliada em três momentos (seis e treze anos após a avaliação inicial). Além disso, dados genômicos e de ressonância magnética nuclear foram coletados. Na presente Tese, demonstramos pela primeira vez um padrão de trajetória flutuante em adultos, marcado por remissão e recorrência dos sintomas (presente em 25,5% dos casos). A maioria dos casos apresentou a persistência estável dos sintomas (68,8%), e a remissão foi rara (5,7%). Uma maior frequência da trajetória persistente foi encontrada em mulheres, indivíduos com comorbidades e com maior escore poligênico de depressão (uma das comorbidades mais correlacionadas com TDAH em adultos). Dados cerebrais estruturais foram avaliados através do cálculo de um escore que combina efeitos de regiões individuais (média ponderada das associações ao TDAH), similar ao escore poligênico. Casos apresentaram maiores escores de área cortical comparados a controles, mas não diferiram em relação à espessura cortical e aos volumes subcorticais. Também não foram encontradas diferenças entre os escores e as trajetórias clínicas. Por fim, na avaliação de conectividade funcional, apresentamos dados que reforçam as associações entre hipoconectividade na rede de modo padrão (DMN) e o TDAH, consistentes com evidências prévias de que o tratamento para o transtorno aumenta essa conectividade. A conectividade funcional entre as regiões da DMN também não se mostrou associada às trajetórias. No geral, os resultados de neuroimagem se mostraram consistentes, uma vez que também foi observado correlação entre os escores cerebrais estruturais e a conectividade funcional da DMN. Ao reforçar a natureza biológica, complexa e dinâmica do TDAH em adultos, destacamos a necessidade de uma atenção maior para o transtorno na educação médica, na pesquisa e na saúde pública de maneira geral.

ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder with multifactorial etiology, affecting approximately 2.5% of adults. The neurobiology and course of ADHD throughout life, however, are still not well known, especially in adults. In this sense, this Thesis aims to explore the role of demographic, clinical, genomic and brain factors in the trajectories of ADHD symptoms throughout adult life. For this, a clinical sample was followed over 13 years (N=323), being evaluated in three moments (six and thirteen years after the initial evaluation). Furthermore, genomic and magnetic resonance imaging data were collected. In the present Thesis, we demonstrate for the first time a pattern of fluctuation trajectory in adults, marked by remission and recurrence of symptoms (occurring in 25.5% of the cases). The majority of the cases presented stable persistence of the symptoms (68.8%), and remission was rare (5.7%). A higher frequency of the stable persistent trajectory was found in women, individuals with comorbidities and with a higher polygenic score (PGS) of depression (one of the comorbidities most correlated with ADHD in adults). Structural brain data were evaluated by calculating a score that combines regional effects (weighted average of ADHD associations), similarly to polygenic score. Cases had higher scores for cortical area compared to controls, but they did not differ in relation to cortical thickness and subcortical volumes. No differences were found between the scores and clinical trajectories either. Finally, in the assessment of functional connectivity, we presented data that reinforce the associations between hypoconnectivity in the default mode network (DMN) and ADHD, consistent with previous evidence that treatment for the disorder increases this connectivity. Functional connectivity between DMN regions was also not associated with the ADHD trajectories. Overall, the neuroimaging results were consistent, since it was also found a correlation between structural brain scores and functional connectivity within DMN. By reinforcing the biological, complex, and dynamic nature of ADHD in adults, we highlight the need for greater attention to the disorder in medical education, research, and public health more generally.



CAPÍTULO I

Introdução

1.1 O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns no mundo todo (Kessler et al. 2006), com uma prevalência de 5,3% em crianças e adolescentes (Polanczyk et al. 2014) e 2,1-2,8% em adultos (Fayyad et al. 2017; Vitola et al. 2017; Song et al. 2021). Uma das primeiras descrições compatíveis com a definição atual de TDAH vem da Grécia Antiga, feita pelo filósofo Teofrasto (Victor et al. 2018). Em seu livro intitulado “*Personagens*”, Teofrasto descreve um homem adulto no qual as características se assemelham ao TDAH. Aproximadamente dois mil anos depois, o primeiro relato reconhecido na idade contemporânea se encontra no famoso livro infantil “*Struwwelpeter*”, escrito por Heinrich Hoffmann em 1845 (Hoffmann 1845), onde são contadas histórias de crianças teimosas, desobedientes e irrequietas.

Como diagnóstico clínico, o TDAH aparece na segunda versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) sob o nome de “Reação Hiperkinética da Infância” (American Psychiatric Association 1968), onde é considerado que os possíveis sintomas apresentados são atenuados na adolescência. Já no DSM-III, o transtorno passa a ser chamado de “Transtorno de Déficit de Atenção”, com ou sem hiperatividade (American Psychiatric Association 1980). Essa mudança de ênfase se deve aos relatos de que os sintomas de desatenção seriam características mais significativas, e que melhor respondem ao tratamento (Lange et al. 2010). Pelo DSM-III, o início dos sintomas geralmente acontece aos três anos, mas o transtorno também poderia ocorrer quando a criança entrasse na escola (American Psychiatric Association 1980).

É na versão revisada da terceira edição do DSM (DSM-III-R) que o TDAH é descrito com seu nome atual (American Psychiatric Association 1987). Ainda assim, a desatenção e a hiperatividade/impulsividade são descritas como uma unidade, sendo separadas em subtipos no DSM-IV (American Psychiatric Association 1994; Biederman et al. 1997). Tanto o DSM-IV quanto o DSM-5 especificam uma lista de possíveis sintomas e consideram como critério diagnóstico a idade de início desses sintomas até os sete (American Psychiatric Association 1994) ou doze anos de idade (American Psychiatric Association 2013), respectivamente.

De acordo com a última versão do DSM (DSM-5), os critérios para o diagnóstico de TDAH incluem: a) a presença de no mínimo seis (para crianças e adolescentes) ou cinco

(para adultos) sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade (**Tabela 1**); b) a idade de início de sintomas antes dos 12 anos; e c) prejuízo causado por esses sintomas em ao menos dois contextos diferentes, tais como escola/trabalho e ambiente familiar (American Psychiatric Association 2013). No contexto do diagnóstico, é possível distinguir três apresentações do transtorno: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo ou combinado.

Tabela 1. Sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade de acordo com a 5ª versão do DSM (DSM-5).

1. Desatenção
a. Frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades.
b. Frequentemente tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas.
c. Frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente.
d. Frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho.
e. Frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.
f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado.
g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades.
h. Com frequência é facilmente distraído por estímulos externos.
i. Com frequência é esquecido em relação a atividades cotidianas.
2. Hiperatividade e impulsividade
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.
c. Frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado. Em adolescentes ou adultos, pode se limitar a sensações de inquietude.
d. Com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente.
e. Com frequência “não para”, agindo como se estivesse “com o motor ligado”.
f. Frequentemente fala demais.

g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída.
h. Frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez.
i. Frequentemente interrompe ou se intromete.

Destaca-se, na visão atual do TDAH, a presença de prejuízos na qualidade de vida dos indivíduos e seus familiares (Peasgood et al. 2016; Watters et al. 2018). Crianças com TDAH apresentam pior desempenho escolar e maior número de suspensões/expulsões e repetências (Loe and Feldman 2007; Daley and Birchwood 2010), piores relações com amigos e familiares (Kim et al. 2015; Lee et al. 2021) e maior risco de acidentes (Zhang et al. 2021; Allan et al. 2021; Seens et al. 2021). Na adolescência, os mesmos problemas se repetem (Hinshaw 2002; Ray et al. 2017), somados ao início mais precoce de experimentação e uso de substâncias (Upadhyaya and Carpenter 2008; Chang et al. 2012; Dunne et al. 2014), comportamentos disruptivos (Mannuzza et al. 2004; Eskander 2020) e delinquência (Young and Cocallis 2021).

Na vida adulta, o TDAH também é associado a um pior desempenho acadêmico (Daley and Birchwood 2010; Sedgwick 2018) e profissional (Gordon and Fabiano 2019; Fuermaier et al. 2021), maior criminalidade (Mohr-Jensen and Steinhausen 2016), maior frequência de acidentes de trânsito (Sadeghi et al. 2020; Zamani Sani et al. 2020) e acidentes em geral (Brunkhorst-Kanaan et al. 2021), morte prematura (Dalsgaard et al. 2015), problemas em relações interpessoais (Nijmeijer et al. 2008), problemas financeiros (Biederman and Faraone 2006; Kotsopoulos et al. 2013; Koerts et al. 2021) e desregulação emocional (Groen et al. 2018; Ben-Dor Cohen et al. 2021; Surman and Walsh 2022). Deste modo, ao longo de toda a vida dos indivíduos, os sintomas do TDAH podem ser percebidos nas atividades diárias e resultar em prejuízos diversos (Das et al. 2012; Shaw et al. 2012a; Lee et al. 2016).

O TDAH também está associado a uma série de déficits neuropsicológicos, onde nota-se piores desempenhos em atividades que exijam atenção sustentada (Huang-Pollock et al. 2012), vigilância (Mohamed et al. 2021), planejamento (Fabio and Caprì 2017) e memória de trabalho (Onandia-Hinchado et al. 2021), por exemplo. A impulsividade está relacionada com déficits no controle inibitório (Tremblay et al. 2020; Onandia-Hinchado et al. 2021) e com aversão à espera (*delay aversion*), na qual indivíduos com TDAH tendem a

escolher recompensas menores e recebidas mais rapidamente, do que recompensas que demorariam mais tempo para serem obtidas (Van Dessel et al. 2018; Mies et al. 2018).

Uma revisão sistemática estimou o prejuízo econômico mundial (em países de alta renda) ocasionado pelo TDAH, levando em consideração os custos diretos (tratamento), indiretos (p. ex., diminuição na produtividade), e custos relacionados aos sistemas educacional e judicial. As estimativas totais anuais variaram de US \$831 a US \$20.538 por pessoa (Chhibber et al. 2021). No Brasil, os impactos financeiros decorrentes da falta de tratamento do TDAH em crianças entre 5 e 19 anos são estimados em cerca de 1,8 bilhões de reais por ano (Maia et al. 2015).

Além dos prejuízos mencionados acima, mais da metade dos indivíduos com TDAH apresentam comorbidades associadas, agravando o quadro clínico (Katzman et al. 2017; Gnanavel et al. 2019; Mak et al. 2022). A diversidade de perfis clínicos de manifestação do transtorno (Luo et al. 2019), somado às comorbidades e às possíveis trajetórias dos sintomas ao longo da vida compõem a heterogeneidade do TDAH e dificultam a compreensão da sua etiologia, seu diagnóstico e tratamento (Mao and Findling 2014; Katzman et al. 2017).

1.1.1 O TDAH em adultos

A concepção inicial do TDAH sugeria que ele seria um transtorno exclusivo da infância (Lange et al. 2010), com remissão dos sintomas na vida adulta. Em 1976, entretanto, Wood e colaboradores publicaram um estudo preliminar indicando que a Disfunção Cerebral Mínima (ou Transtorno de Déficit de Atenção) poderia não só persistir na vida adulta, mas também responder ao tratamento com estimulantes (Wood et al. 1976). Os resultados foram replicados em um ensaio clínico em 1981 (Wender et al. 1981), e, na quarta versão do DSM, é descrito que os sintomas podem ser atenuados na adolescência e vida adulta, mas que uma minoria de indivíduos podem experimentar sintomas na vida adulta (American Psychiatric Association 1994) e assim manter o diagnóstico. Atualmente, estima-se que o TDAH pode persistir em até 65% dos adultos diagnosticados na infância (Fayyad et al. 2007; Shaw et al. 2012a; Raman et al. 2018).

Apesar do reconhecimento da persistência do TDAH da infância para a vida adulta, ainda há um debate acerca do início tardio dos sintomas, no qual o critério B de idade de início (antes dos 12 anos) não seria preenchido, invalidando o diagnóstico. Entretanto,

diversos estudos reportaram que não há diferenças clínicas entre adultos com sintomas de TDAH iniciados na infância e aqueles com sintomas tardios em relação à prevalência de comorbidades (Hesslinger et al. 2003; Faraone et al. 2006b; Chandra et al. 2021) e ao prejuízo causado pelos sintomas (Willoughby et al. 2000; Faraone et al. 2006b; Chandra et al. 2021).

Moffitt e colaboradores (2015) acompanharam uma coorte até os 38 anos de idade e relataram que a maioria dos casos de TDAH em adultos (87%) não possuíam histórico de TDAH na infância (Moffitt et al. 2015). Taxas similares foram observadas em outro estudo, no qual foram avaliados indivíduos aos 11 anos e depois novamente aos 18/19 anos, e foi proposto a existência de dois “tipos” de TDAH: um com início na infância, considerado um transtorno do neurodesenvolvimento, e outro com início tardio (*late-onset*) (Caye et al. 2016a).

Uma revisão de 2017 corroborou a existência do TDAH de início tardio e propôs causas alternativas para essa manifestação tardia dos sintomas (Caye et al. 2017). Maiores recursos cognitivos (Lopez et al. 2017) e maior suporte familiar podem, por exemplo, “mascarar” sintomas já presentes na infância, assim, eles só passam a ser percebidos (ou a causar prejuízo) quando há um aumento de demandas na vida adulta. Além disso, há uma mudança na fonte de informação entre o TDAH relatado na infância (por pais e professores) e o TDAH na vida adulta, no qual os sintomas são autorreferidos. Essa mudança poderia alterar a confiabilidade das informações (Sibley et al. 2012). Alguns estudos, entretanto, reportam uma alta taxa de confiabilidade entre os informantes (o autorrelato de adultos e o relato de pais) (Murphy and Schachar 2000; Mörstedt et al. 2015; Abrams et al. 2018).

A estimativa mais baixa do TDAH de início tardio (2,1%) encontrada na revisão de Caye e colaboradores ainda representou 48% dos casos de TDAH em adultos (Caye et al. 2017). Ainda que sua neurobiologia não esteja completamente esclarecida, negar a existência do TDAH de início tardio poderia significar descartar quase metade dos casos de TDAH em adultos. Nesse aspecto, a revisão traz um ponto importante a ser discutido: na clínica, a maior parte dos adultos que buscam ajuda/tratamento irão ofertar apenas o autorrelato ao clínico, e muitas vezes sem fechar critérios para idade de início dos sintomas. Isso, entretanto, não pode invalidar o diagnóstico, tratamento e demais encaminhamentos clínicos (Caye et al. 2017).

Algumas diferenças clínicas entre o TDAH em crianças e em adultos também devem ser pontuadas. Há uma prevalência diferencial de sexo, onde, em crianças, a proporção de TDAH entre meninos e meninas é de 4:1, e, em adultos, a proporção é de 1:1 (American Psychiatric Association 2013). Cerca de 50 a 60% das crianças com TDAH apresentam alguma comorbidade psiquiátrica (Jensen and Steinhausen 2015), sendo as mais comuns os transtornos disruptivos (tais como o transtorno de oposição desafiante e transtorno de conduta), transtornos de aprendizagem e linguagem, transtornos de ansiedade e transtorno do espectro autista (Amiri et al. 2013; Jensen and Steinhausen 2015; Reale et al. 2017; Mohammadi et al. 2021). Já em adultos, 80% dos casos estão associados à alguma comorbidade (Katzman et al. 2017), sendo as principais os transtornos de ansiedade, de humor, de personalidade e o transtorno por uso de substâncias (Katzman et al. 2017; Magnin and Maurs 2017; Reale et al. 2017; Ohnishi et al. 2019). O TDAH na vida adulta também apresenta um perfil clínico mais heterogêneo que inclui, além das comorbidades mencionadas, um amplo espectro de desregulações emocionais (Weibel et al. 2020) e prejuízos funcionais (Katzman et al. 2017).

1.1.2 Trajetórias do TDAH ao longo da vida

Considerando a hipótese de fenótipo complexo para doenças crônicas, Caye et al. (2017) apresentaram diversas possíveis trajetórias do TDAH ao longo da vida. Essa hipótese supõe que um fenótipo clínico surge de uma complexa interação entre fatores biológicos e ambientais (Swanson et al. 2017), o que, devido a sua etiologia multifatorial, seria perfeitamente aplicável ao TDAH. As possíveis trajetórias relatadas pelos autores são: (i) a persistência estável dos sintomas ao longo da vida; (ii) a presença de sintomas na infância e, após término da maturação cerebral, remissão na vida adulta; e (iii) a flutuação dos sintomas de acordo com um balanço dinâmico entre demandas ambientais/cognitivas, maturação cerebral e suportes compensatórios (por exemplo, a presença de uma família que forneça apoio emocional/financeiro/cognitivo) (Caye et al. 2017).

Outra trajetória indicada pelos autores é a de início tardio, mencionada no tópico acima, que pode ser influenciada, por exemplo, por traumatismos cranianos e o abuso crônico de substâncias (que aumentariam, a longo prazo, pressões neurobiológicas como a integridade dos feixes de substância branca) (Caye et al. 2017). O aparecimento tardio dos

sintomas também foi previamente associado com o subtipo desatento (Willoughby et al. 2000), com o sexo feminino e com a presença de um alto quociente de inteligência (QI) (Breda et al. 2021). Considerando a hipótese do fenótipo complexo, é possível que os sintomas de TDAH já estejam presentes na infância, mas que sejam superados pelo alto QI e só passem a ser percebidos com um aumento na demanda cognitiva. Todas essas possibilidades seriam o resultado de um padrão complexo de instabilidade de pressões biológicas e ambientais ao longo da vida (Caye et al. 2017).

A esse padrão, somam-se aspectos demográficos, clínicos, genéticos e neurológicos que também podem influenciar as trajetórias de persistência ou remissão dos sintomas. O conhecimento dessas relações no curso do TDAH durante a vida é essencial para a melhoria das abordagens terapêuticas. Entretanto, adquirir dados longitudinais é um grande desafio metodológico (Tsai et al. 2017). Em uma meta-análise de 2006, Faraone e colaboradores compilaram resultados de estudos longitudinais realizados até aquele momento e estimaram que aproximadamente 15% dos indivíduos (avaliados até os 25 anos) persistem com os sintomas de TDAH. Quando se inclui nessa porcentagem os indivíduos com remissão parcial dos sintomas (diagnóstico subliminar), a taxa de persistência sobe de 15% para 65% (Faraone et al. 2006a). Outros estudos posteriores à meta-análise estão representados na **Tabela 2**.

Como podemos ver na tabela, as taxas de persistência, remissão ou início tardio do TDAH reportadas variam entre os estudos de acordo com a composição da amostra, com o período de desenvolvimento acompanhado, com a definição de persistência e remissão, com a proporção de homens e mulheres na amostra, com a distribuição das dimensões/apresentações do TDAH, entre outros. A persistência do TDAH é mais alta em indivíduos desatentos do que hiperativos/impulsivos (Kessler et al. 2010; Srebnicki et al. 2013). Em Srebnicki et al. (2013), por exemplo, 98% dos meninos acompanhados da infância até a adolescência apresentaram remissão dos sintomas de hiperatividade/impulsividade.

Participantes com maior gravidade do TDAH e maior chance de persistência dos sintomas também têm maior chance de perdas no seguimento (Szklo 1998). Assim, as taxas de retenção desse grupo poderiam diminuir ao longo das avaliações e levar a uma estimativa de persistência subestimada (Caye et al. 2016c). Além disso, também deve ser considerado que em estudos de seguimento que acompanharam crianças e adolescentes, a decisão de

participação na avaliação inicial e posteriores é dos pais ou responsáveis, e, em adultos, a decisão é própria, o que poderia influenciar nas taxas de retenção.

O prejuízo funcional pode persistir mesmo com a atenuação dos sintomas (Moffitt et al. 2015), o que justificaria o enquadramento de “remissão parcial” na definição de persistência. Por outro lado, nem todos indivíduos apresentam persistência do prejuízo mesmo com a atenuação dos sintomas. Podemos mensurar o quanto essas nuances na classificação e definição dos termos afetam as frequências reportadas para cada trajetória pelo estudo mencionado acima, onde as taxas sobem de 15% para 65% ao se incluir remissão parcial no curso persistente (Faraone et al. 2006a).

Já para as trajetórias de adultos, nosso grupo observou que 30% dos indivíduos apresentaram remissão dos sintomas, incluindo remissão total ou parcial (Karam et al. 2015, 2017). A mesma proporção de remissão (total ou parcial) foi relatada em outro follow-up de adultos na Suécia (Edvinsson and Ekselius 2018).

Além de descrever as trajetórias encontradas e suas frequências, alguns estudos de seguimento avaliaram fatores clínicos e demográficos relacionados a essas trajetórias (**Tabela 2**). Entre os fatores avaliados, a idade foi o que apresentou maior consistência para as trajetórias percorridas da infância até a vida adulta. Em quase todas as avaliações prospectivas, observou-se um declínio dos sintomas de maneira idade-dependente (Faraone et al. 2006a; Pingault et al. 2015). No restante, os resultados em relação a possíveis preditores do curso do TDAH são em sua maioria heterogêneos.

Dentro os preditores da persistência do TDAH na vida adulta apontados por meta-análises, estão: menor QI (Agnew-Blais et al. 2016), maior número de sintomas de TDAH no baseline (Agnew-Blais et al. 2016; Caye et al. 2016b), tratamento (Caye et al. 2016b) e a presença de transtorno de conduta e de transtorno depressivo maior na infância (Caye et al. 2016b). Em adultos, o transtorno depressivo maior é uma das comorbidades mais comuns (Kessler et al. 2006) e foi associado a diferenças na manifestação clínica do TDAH (Fischer et al. 2007). Além disso, esse é o diagnóstico psiquiátrico com maior correlação genética com o TDAH (Brainstorm Consortium et al. 2018).

No primeiro follow-up do nosso grupo, tanto transtorno de oposição desafiante quanto fobia social foram associados à persistência dos sintomas durante a vida adulta (Karam et al. 2015). Esses resultados reforçam o papel das comorbidades nas trajetórias do TDAH ao longo da vida, e indicam a necessidade de entender melhor como tais

comorbidades influenciam o curso do TDAH (Franke et al. 2018; Caye et al. 2021). Um dos pontos a serem esclarecidos é se as comorbidades influenciam as trajetórias do TDAH pelos fatores genéticos em comum ou pela manifestação clínica dessas comorbidades.

Outros pontos que devem ser considerados ao se abordar as trajetórias de TDAH é a mudança nos critérios diagnósticos (i.e. DSM-III, DSM-IV ou DSM-5) e a inclusão ou não do critério de prejuízo para uma classificação de persistência. Em relação aos controles, uma possibilidade que não pode ser descartada é que, se eles fossem avaliados novamente nas etapas de seguimento, poderiam apresentar sintomas de TDAH, preenchendo inclusive critérios diagnósticos, da mesma forma que surgem novos casos nos estudos populacionais (Lecendreux et al. 2015).

A consideração da natureza dimensional do TDAH também pode nos ajudar a entender mais sobre suas trajetórias (Casey et al. 2013). Essa abordagem de caracterização do TDAH como um continuum vai ao encontro da ideia defendida por iniciativas como o RDoC (do inglês *Research Domain Criteria Initiative*) (Sanislow et al. 2010). A eliminação de um ponto de corte retrataria mais fielmente o transtorno e poderia evitar, por exemplo, as divergências na classificação de indivíduos subliminares, que tanto são incluídos na trajetória de remissão quanto de persistência do TDAH.

Apesar dos resultados consistentes com o declínio da gravidade do TDAH idade-dependente, a recorrência dos sintomas após um período de atenuação também já foi observada. Em um estudo longitudinal no qual crianças foram acompanhadas dos 7 aos 12 anos, foi constatado que os indivíduos poderiam ter trajetórias flutuantes/instáveis, semelhantes àquelas observadas em transtornos de ansiedade (Lahey et al. 2002). Da mesma forma, Sibley e colaboradores observaram remissão e recorrência dos sintomas de TDAH em aproximadamente 64% dos casos avaliados em 16 anos de seguimento, demonstrando que a flutuação do TDAH ao longo do tempo é a trajetória mais comum (Sibley et al. 2022).

Essa flutuação só pode ser detectada em estudos com mais de uma avaliação após o diagnóstico inicial. Estudos desse tipo foram, em sua maioria, conduzidos com amostras de crianças e adolescentes, e ainda há poucas avaliações em amostras de adultos. Para um melhor conhecimento das características do TDAH em adultos e na meia-idade, se faz necessário a realização de delineamentos longitudinais abrangendo esse período do desenvolvimento (Kooij et al. 2010).

Tabela 2. Estudos de seguimento no TDAH.

Autoria	Tamanho amostral	Tipo de amostra/ estudo	Sexo	Avaliações e média de idade no baseline	Período acompanhado	Principais achados
Lara et al. (2009)	629	Epidemiológica comunitária ¹ / Retrospectivo	♂♀ ²	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: entre 18 e 44 anos³ 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Adultos responderam em relação à infância ● Taxa de persistência: 50%, sendo maior na apresentação combinada (84,5%), e menor na apresentação hiperativa/impulsiva (29%) ● Fatores associados à persistência: gravidade do TDAH na infância, pais com transtorno de personalidade antissocial, presença de transtorno depressivo maior na infância, e presença de três ou mais comorbidades na infância
Langley et al. (2010)	126 casos	Clínica/ Prospectivo	94% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 9,4 anos ● 5 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> ● Sintomas menos acentuados no follow ● 61% dos indivíduos com remissão ainda relataram prejuízo ● Taxa de persistência: 69,8% ● Preditores da persistência: presença de transtorno de conduta materna (na infância)
Sitholey et al. (2010)	20 casos	Clínica/ Prospectivo	♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 25 anos ● 1 ano depois 	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ● Sintomas menos acentuados no follow ● Alguns diagnósticos mudaram a apresentação ao longo do tempo (por ex., de combinada para desatenta) ● Remissão parcial em dois indivíduos ● Abuso de substâncias aumentou no follow-up (26% -> 47%), e outras comorbidades não mudaram
Biederman et al. (2009)	90 casos + 72 controles	Clínica/ Prospectivo	♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 10,5 anos ● 4 anos depois ● 10 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Casos (com persistência - completa ou parcial - ou remissão) tiveram escores menores em desfechos cognitivos (incluindo QI) quando comparados com controles
Biederman et al. (2011)	110 casos + 105 controles	Clínica/ Prospectivo	♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11 anos ● 11 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de persistência: 78%, incluindo persistência completa (35%), parcial (22%), com prejuízo funcional (15%) ou em remissão, mas com tratamento (6%) ● Preditores da persistência: TDAH com prejuízo grave, comorbidades psiquiátricas, e exposição a psicopatologia materna no baseline
Mick et al. (2011)	123 casos + 106 controles	Clínica/ Prospectivo	♀	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11,6 anos ● 5 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de persistência: 71%, incluindo persistência completa ou parcial ● Fatores associados com persistência: mais comorbidades psiquiátricas, problemas comportamentais e prejuízo funcional

						<ul style="list-style-type: none"> Remissão seguiu associada com prejuízo funcional quando comparada aos controles
Biederman et al. (2012)	96 casos + 91 controles	Clínica/ Prospectivo	♀	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 11 anos 11 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de persistência: 77,1%, incluindo persistência completa (33,3%), parcial (29,2%), com prejuízo funcional (10,4%) ou em remissão, mas com tratamento (4,2%) Preditores da persistência: presença de comorbidades psiquiátricas, histórico familiar de psicopatologia e funcionamento familiar e escolar no baseline
Klein et al. (2012)	135 casos + 136 controles	Clínica/ Prospectivo	♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 8,3 anos 10 anos depois 17 anos depois 33 anos depois 	Infância até vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> Persistência (completa) do TDAH em 22,2% dos casos
Srebnicki et al. (2013)	101 casos	Clínica/ Prospectivo	92% ♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 10,3 anos 6,5 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de persistência: 56% 14,1% dos indivíduos foram re-diagnosticados, apresentando outros transtornos em vez de TDAH (síndrome de Asperger, transtorno bipolar, deficiência intelectual, esquizofrenia ou alguma síndrome genética)
Riddle et al. (2013)	207 casos	Clínica/ Prospectivo	75% ♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 4,4 anos 3 anos depois 4 anos depois 6 anos depois 	Infância	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de persistência: 89% Comorbidade com transtorno de oposição desafiante e/ou transtorno de conduta foi associado com maior chance (30%) de persistência
Law et al. (2014)	120 casos	Clínica/ Prospectivo	83% ♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 5,6 anos 4 anos depois 	Infância	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de persistência: 70,4% Preditores da persistência: presença de sintomas externalizantes e internalizantes no baseline, histórico parental de psicopatologia, e nível socioeconômico familiar
Karam et al. (2015)	225 casos	Clínica/ Prospectivo	48% ♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 34 anos 7 anos depois 	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de remissão: 30,2% (12,4% com remissão completa) Remissão foi independente de mudanças no perfil de comorbidades ou de demandas cognitivas Preditores da persistência: maior número de sintomas no baseline, presença de transtorno de oposição desafiante e fobia social
Karam et al. (2017)	225 casos	Clínica/ Prospectivo	48% ♂	<ul style="list-style-type: none"> Baseline: 34 anos 7 anos depois 	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> De maneira geral, houve redução dos sintomas no follow Aumento dos sintomas de desatenção (13% dos indiv.), hiperatividade (25% dos indiv.) e impulsividade (17% dos indiv.)

						<ul style="list-style-type: none"> • Transtorno de oposição desafiante e fobia social foram associados com a estabilidade dos sintomas • Transtorno por uso de álcool foi associado tanto com estabilidade quanto com aumento dos sintomas
Miranda et al. (2015)	61 casos	Clínica/ Prospectivo	95% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 8,7 anos • 2,5 anos depois 	Infância	<ul style="list-style-type: none"> • Todos casos possuíam apresentação combinada no baseline • Taxa de persistência: 55,7% • 29,5% apresentaram persistência contextual (persistência do prejuízo de acordo com um informante) e 14,8% remissão • Persistência associada a mais comorbidades psicológicas, desatenção, problemas de oposição, problemas cognitivos e prejuízo no baseline, maior instabilidade emocional e maior estresse parental
Lecendreux et al. (2015)	875	Populacional/ Prospectivo	51% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 9,6 anos • 4 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de persistência: 65,8% (43,8% completa e 22% parcial) • Preditores da persistência: tratamento para TDAH, transtorno de oposição desafiante no baseline e histórico de TDAH na família
Lecendreux et al. (2019)	492	Populacional/ Prospectivo	68% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 9,6 anos • 9 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de persistência: 27,8% (16,7% completa e 11,1% parcial) • Preditores da persistência: transtorno de oposição desafiante no baseline
Palma et al. (2015)	37 casos + 22 controles	Clínica/ Prospectivo	82% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 8,7 anos • 4 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de persistência: 75% (completa, parcial ou funcional – com prejuízo funcional)
Gao et al. (2015)	399 casos	Clínica/ Prospectivo	82% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 12,1 anos • 6,6 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de persistência: 46,4% (completa, parcial ou funcional) • Apresentação combinada foi um fator de risco para a persistência, enquanto maior QI foi um fator protetor
van Lieshout et al. (2016)	347 casos	Coorte - IMAGE ⁴ / Prospectivo	82% ♂	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline: 11,4 anos • 6 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> • Todos casos possuíam apresentação combinada no baseline • 86,5% dos casos persistiram, 8,4% tiveram diagnóstico subliminar, e 5,1% remitiram • Comorbidades (transtorno de oposição desafiante e transtorno de conduta) diminuíram de frequência • Pais com TDAH, maior gravidade do TDAH no baseline, maior prejuízo no baseline (relatado pelos pais) e menor idade no baseline foram associados à gravidade do TDAH no follow-up e a um pior funcionamento geral

Ilbegi et al. (2018)	92 casos + 47 controles	Coorte - IMAGE ⁴ / Prospectivo	56% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11,3 anos ● 10 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Casos divididos em persistentes (n=62), em remissão (n=12) e com TDAH de início tardio (n=18) ● Indivíduos com persistência do TDAH apresentaram maior risco de desenvolver transtorno por uso de substâncias (TUS) ● Níveis de TUS não diferiram entre indivíduos em remissão e controles ● Indivíduos com persistência do TDAH apresentaram maior prevalência de dependência de nicotina (24,2%) em relação aos em remissão (16,7%) e aos controles (4,3%)
Tandon et al. (2016)	75 casos + 92 controles	Clínica / Prospectivo	67% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 10,6 anos ● 2 anos depois ● 4 anos depois ● 6 anos depois ● 8 anos depois ● 10 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Quatro trajetórias baseadas nos sintomas de TDAH (gravidade): persistência alta (22,4%), remissão gradual (23,9%), remissão rápida (15,5%) e persistência baixa (38,2% - incluindo controles) ● Persistência alta associada com menor idade, sexo masculino, maiores taxas de uso de estimulante, transtorno depressivo maior e transtorno de oposição desafiante, menor persistência e auto-direcionamento (medidas de personalidade) e maior gravidade do TDAH no baseline ● Gravidade do TDAH no baseline maior em remissão gradual do que remissão rápida
Cadman et al. (2016)	118 casos + 221 controles	Coorte - IMAGE ⁵ / Prospectivo	90% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11,6 anos ● 6 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> ● Todos casos possuíam apresentação combinada no baseline ● 80,2% dos casos persistiram, 15,1% tiveram diagnóstico subliminar, e 4,7% remitiram ● Casos com persistência completa apresentaram maiores níveis de raiva, fadiga, problemas do sono e ansiedade quando comparados aos com persistência parcial ● Comorbidades foram preditas por sintomas atuais de hiperatividade/impulsividade, mas não pela gravidade do TDAH na infância
Caye et al. (2016a)	5249	Coorte de nascimento ⁶ / Prospectivo	50% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11 anos ● 7,5 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Crianças com ADHD combinado apresentaram uma predominância masculina, e o grupo de TDAH na idade adulta (jovem adultos) apresentou uma predominância feminina ● Taxa de persistência: 17,2%

Roy et al. (2016)	453 casos	Coorte - MTA ⁷ / Prospectivo	78% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 10,4 anos ● 12 anos depois ● 14 anos depois ● 16 anos depois 	Infância até vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Incluíram indivíduos acessados nos follow-up de adultos (12, 14 e 16 anos após o baseline) e dados da infância ● Taxa de persistência: 49,9% ● Preditores da persistência: gravidade do TDAH no baseline, comorbidades, e pais com problemas de saúde mental
Sibley et al. (2022)	558 casos	Coorte - MTA ⁷ / Prospectivo	80% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 10,4 anos ● 2 anos depois ● 4 anos depois ● 6 anos depois ● 8 anos depois ● 10 anos depois ● 12 anos depois ● 14 anos depois ● 16 anos depois 	Infância até vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Todos casos incluídos possuíam apresentação combinada no baseline ● Remissão completa em 30% dos casos em alguma avaliação, dos quais 60% apresentaram recorrência dos sintomas ● Só 9,1% dos casos apresentaram remissão estável e apresentada até a última avaliação, e somente 10,8% dos casos apresentaram persistência estável ● A maioria dos casos apresentaram uma trajetória flutuante (63,8%)
Tsai et al. (2017)	1281	Comunitária/ Prospectivo	48% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: entre 9 e 13 anos² ● 4 anos depois 	Infância	<ul style="list-style-type: none"> ● Amostra: crianças representativas da comunidade avaliadas nas primeiras séries escolares ● Trajetórias classificadas em nível baixo, intermediário e alto de sintomas (SNAP-IV) ● Trajetória alta associada ao sexo masculino, mais problemas externalizantes, menos comportamentos pró-sociais, disfunção escolar, mais problemas comportamentais em casa, e percepção de menor suporte familiar em relação à trajetória baixa
Al Ansari et al. (2017)	33 casos	Clínica/ Prospectivo	76% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 7,3 anos ● 10 anos depois 	Infância até adolescência	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de persistência: 33%
Edvinsson and Ekselius (2018)	124 casos	Clínica/ Prospectivo	51% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 35 anos ● 6 anos depois 	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ● Remissão (total ou parcial) em 33% da amostra, não relacionada a comorbidades no baseline nem ao uso atual de medicação

Nylander et al. (2021)	52 casos + 73 controles	Clínica/ Prospectivo	60% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 36 anos ● 5 anos depois 	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ● Não avaliam diagnóstico, e sim escores (de ASRS, GAF E CGI-S) ● De maneira geral, houve redução da gravidade dos sintomas, mas os prejuízos funcionais ainda persistiram ● Baixos níveis funcionais no baseline foram preditores de melhora funcional no follow ● Medicação, comorbidades, QI, idade e sexo (preditores comuns a curto prazo) não foram preditores à longo prazo (nos 5 anos de seguimento)
Gökçe et al. (2021)	81 prováveis casos + 73 controles	Comunitária/ Prospectivo	64% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 6,2 anos ● 2 anos depois 	Infância	<ul style="list-style-type: none"> ● Dos 81 prováveis casos (SNAP-IV alto), 61,7% apresentaram TDAH no follow ● Mais sintomas de desatenção relatado pelos professores nas séries iniciais predisseram o diagnóstico de TDAH em séries posteriores
Skogli et al. (2022)	59 casos	Clínica/ Prospectivo	54% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Baseline: 11,6 anos ● 10 anos depois 	Infância até início da vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Persistência (completa) em 39% dos casos
Wootton et al. (2022)	29.519	Coortes ⁸ / Prospectivo	~ 50% ♂	<ul style="list-style-type: none"> ● Dados de coortes avaliadas repetidamente, dos 3 aos 45 anos 	Infância até vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> ● Desfecho: traços contínuos que refletem a gravidade do transtorno (Questionário de Capacidades e Dificuldades – <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>) e escores baseados nos 18 sintomas do DSM ● Foi observado declínio dos sintomas ao longo da vida, diferente entre as coortes avaliadas e entre os sexos ● Em geral, os escores de TDAH foram menores em mulheres do que em homens, mas essa diferença se atenuou com o avanço da idade, pois os homens apresentaram um declínio mais íngreme dos sintomas

Na tabela estão descritos estudos de follow-up que avaliaram fatores clínicos e/ou demográficos associados ao curso do TDAH ou que descreveram suas trajetórias. Os estudos estão em ordem cronológica de publicação, exceto quando utilizado a mesma amostra, em momentos diferentes do seguimento. Nesse caso, os estudos estão um embaixo do outro, separados por uma linha pontilhada. ASRS: *Adult Self-Report Scale*; GAF: *Global Assessment of Functioning*; CGI-S: *Clinical Global Impression Severity*. ¹*Community epidemiological surveys (World Mental Health Survey)*; ²Sem informações da porcentagem; ³Sem informações da média de idade, apenas do intervalo; ⁴Subamostra holandesa do IMAGE (*International Multicenter ADHD Genetics*); ⁵Subamostra britânica do IMAGE (*International Multicenter ADHD Genetics*); ⁶*1993 Pelotas Birth Cohort*; ⁷*Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA)*; ⁸Cinco coortes incluídas: *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*, *Twins Early Development Study (TEDS)*, *Environmental Risk Longitudinal Twin Study (E-Risk)*, *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* e *1993 Pelotas Birth Cohort*.

1.2 Etiologia do TDAH

O TDAH é considerado um transtorno multifatorial, no qual fatores genéticos e ambientais, bem como interações entre eles, estão relacionados com sua susceptibilidade (American Psychiatric Association 2013).

1.2.1 Fatores genéticos

A partir de estudos com gêmeos, a herdabilidade do TDAH foi estimada em 70-80% tanto para crianças e adolescentes quanto para adultos (Faraone et al. 2005; Brikell et al. 2015). A busca por fatores genéticos que explicassem essa herdabilidade levou ao desenvolvimento de estudos de ligação, estudos de associação do tipo gene-candidato e, nas últimas décadas, estudos de associação por varredura genômica (GWAS, do inglês *Genome-Wide Association Study*).

Os estudos de ligação têm como objetivo verificar o padrão de transmissão de regiões cromossômicas em famílias com indivíduos afetados. Assim, se determinada região é transmitida mais frequentemente em casos do que o esperado, se diz que a mesma está ligada ao fenótipo. Essa abordagem permite identificar fatores genéticos com grande tamanho de efeito (>10% da variância) (Purper-Ouakil et al. 2011). Em uma das últimas meta-análises de estudo de ligação, foi encontrada uma região significativa no cromossomo 16 e outras nove regiões com significância nominal (Zhou et al. 2008). Entretanto, nenhum gene na região do cromossomo 16 havia sido previamente identificado como promissor. No contexto geral, poucos estudos de ligação tiveram como resultado as mesmas regiões identificadas (Purper-Ouakil et al. 2011), e a falta de consistência e de replicabilidade dos achados (Faraone and Mick 2010) indicou que, possivelmente, variantes comuns com grande tamanho de efeito no TDAH fossem improváveis. Assim, os estudos de associação sucederam os de ligação na investigação de variantes com menor tamanho de efeito.

Nos estudos de associação do tipo gene-candidato, as hipóteses são formuladas a partir do conhecimento prévio da neurobiologia do fenótipo. A melhora dos sintomas de TDAH com o uso de metilfenidato, um estimulante do Sistema Nervoso Central que atua aumentando a disponibilidade de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, levou à

investigação de genes que codificam proteínas relacionadas ao mecanismo de ação desse fármaco, tais como o receptor de dopamina D2 (*DRD2*) e o transportador de dopamina (*DAT1/SLC6A3*) (Turic et al. 2010).

Variantes em outros genes envolvidos no sistema de neurotransmissão também foram exploradas. Em crianças, as variantes com associações significativas em meta-análises encontram-se nos genes do transportador (*DAT1/SLC6A3*) e dos receptores de dopamina D4 e D5 (*DRD4* e *DRD5*), do transportador de serotonina (*5HTT/SLC6A4*), do receptor de serotonina 1B (*HTR1B*) e da proteína associada ao sinaptossoma de 25kDa (*SNAP-25*) (Gizer et al. 2009). Os autores reportam, entretanto, significativa heterogeneidade entre os resultados dos diferentes estudos.

Em adultos, a última meta-análise de TDAH indicou associação de apenas um dos genes candidatos avaliados, o codificador da proteína associada ao inibidor 1 da angiogênese específica do cérebro 2 (*BAIAP2*) (Bonvicini et al. 2016). Apesar das dificuldades metodológicas mencionadas acima, esse tipo de abordagem ainda pode ser útil para investigação de variantes que não são captadas por GWAS, tais como polimorfismos de repetição em tandem (Brookes 2013).

Os estudos de associação livre de hipóteses permitem validar resultados prévios e indicar novas variantes/hipóteses biológicas associadas ao TDAH. Utilizando desfechos quantitativos derivados do número de sintomas de TDAH, o primeiro GWAS conduzido avaliou 429.981 SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*) em 909 famílias/trios (Lasky-Su et al. 2008b). A mesma amostra foi testada em relação ao diagnóstico (Neale et al. 2008) e à idade de início do TDAH (Lasky-Su et al. 2008a), todos sem resultados positivos. As primeiras meta-análises de GWAS também não obtiveram sucesso em identificar variantes significativas (Neale et al. 2010b; Middeldorp et al. 2016).

Em 2019, Demontis et al. (2019) reportaram os primeiros resultados significativos, indicando 12 *loci* associados do TDAH (**Tabela 3**). Na última meta-análise de GWAS, 27 hits foram identificados (Demontis et al. 2022), sendo 21 deles novos e 6 já apontados pelo GWAS anterior. As variantes associadas mostraram-se enriquecidas em genes mais expressos durante o desenvolvimento cerebral embrionário, e em genes apontados em GWASs de cognição e de reprodução.

Tabela 3. Genes e variantes associadas ao TDAH nos GWASs mais recentes.

TDAH			TDAH em crianças		TDAH persistente da infância para a vida adulta	TDAH diagnosticado na vida adulta	
N=55.374 ^a	N=49.560 ^b		N=225.534 ^c	N=27.154 ^b	N=53.181 ^d	N=22.406 ^b	N=45.264 ^d
rs4858241	Intergênico		rs2886697	-			
rs5886709	<i>FOXP2, MIR3666</i>		rs9969232	<i>FOXP2</i>			rs1229758 <i>FOXP2</i>
rs11591402	<i>SORCS3</i>		rs11596214	<i>SORCS3</i>			
rs1427829	<i>DUSP6, POC1B</i>	- <i>DUSP6</i>	rs704061	<i>DUSP6, POC1B</i>			
rs11420276	<i>ST3GAL3, PTPRF¹</i>	- <i>ST3GAL3</i>	rs549845	<i>PTPRF, KDM4A</i>	rs7511800	<i>ST3GAL3</i>	- <i>ST3GAL3</i>
rs4916723	<i>LINC00461²</i>		rs4916723	-	rs12653396	<i>LINC00461/MEF2C</i>	
rs281324	<i>SEMA6D</i>	- <i>SEMA6D</i>					
		- <i>C8orf82</i>	rs4925811	<i>C8orf82³</i>			
			rs7506904	<i>DCC</i>	rs28718037	<i>DCC</i>	
			rs6082363	<i>XRN2, NKX2-4</i>	rs6035830	<i>XRN2</i>	
	rs3958046	<i>FEZF⁴</i>		- <i>FEZF1</i>			
rs1222063	Intergênico		rs1438898	-		- <i>CGB1</i>	
rs74760947	<i>LINC01288</i>		rs17576773	-		- <i>RNF225⁶</i>	
rs212178	<i>LINC01572</i>		rs77960	-		- <i>FRAT1⁷</i>	
rs9677504	<i>SPAG16</i>		rs10875612	-			
rs28411770	<i>PCDH7, LINC02497</i>		rs7844069	-			
		- <i>KDM4A</i>	rs11255890	-			
		- <i>GIGYF2</i>	rs76284431	-			
		- <i>AMN</i>	rs73145587	-			
		- <i>FBXL17</i>	rs2025286	<i>COL19A1</i>			
			rs2582895	<i>METTL15</i>			
			rs1162202	<i>CDH8</i>			
			rs76857496	<i>TMEM200C</i>			
			rs17718444	<i>FOXP1</i>			
			rs114142727	<i>VGLL3</i>			
			rs9877066	<i>SNRK⁸</i>			
			rs7613360	<i>TRAIP⁹</i>			
			rs2311059	<i>IQCF3¹⁰</i>			
			rs6537401	<i>LSM6¹¹</i>			

¹(continuação) *KDM4A*; ²(continuação) *MIR9-2, LINC02060, TMEM161B-AS1*; ³(continuação) *ARHGAP39*; ⁴(continuação) *CADPS2*; ⁵(continuação) *ARL14*; ⁶(continuação) *ZNF584*; ⁷(continuação) *FRAT2*; ⁸(continuação) *ANO10, ABHD5*; ⁹(continuação) *CAMKV, MST1R, CTD2330K9.3, MONIA*; ¹⁰(continuação) *IQCF2, IQCF5, IQCF1*; ¹¹(continuação) *RP11-6L6.2, SLC10A7*. Na tabela estão descritos os resultados dos seguintes GWAS: ^aDemontis et al. (2019); ^bRovira et al. (2020); ^cDemontis et al. (2022); ^dRajagopal et al. (2022). No quadrante superior, os genes em comum estão nas mesmas linhas. No quadrante inferior, cada coluna genes/SNPs nas mesmas linhas não apresentam correspondência.

As variantes associadas em estudos do tipo gene-candidato não foram replicadas em GWAS. Entretanto, elas podem se tornar significativas com o aumento do tamanho amostral. No último GWAS, foi estimado que 90% da herdabilidade molecular (h^2_{SNP} , proporção da variabilidade fenotípica explicada por efeitos aditivos das variantes contidas no GWAS) do TDAH é explicada por 7 mil variantes comuns (Demontis et al. 2022), refletindo a poligenicidade do transtorno. Com isso, grandes tamanhos amostrais são necessários para identificar as múltiplas variantes genéticas com pequeno tamanho de efeito (Faraone and Larsson 2019). De qualquer maneira, uma investigação fenotípica mais detalhada dos hits apontados em GWAS é crucial para entendermos a neurobiologia do transtorno.

Apesar da alta herdabilidade estimada para o TDAH, a h^2_{SNP} calculada no último GWAS é de apenas 14% (Demontis et al. 2022). Essa baixa herdabilidade pode ser explicada pela composição amostral do GWAS, que inclui, por exemplo, coortes populacionais. Ao priorizar o tamanho amostral, se perde a possibilidade de um maior refinamento diagnóstico típico de amostras clínicas. Nesse sentido, uma maior caracterização fenotípica da amostra pode contribuir para aumentar a sensibilidade em encontrar genes envolvidos no TDAH (Sengupta et al. 2020), bem como aumentar as estimativas de h^2_{SNP} .

Os resultados do GWAS também serviram de base para a elaboração de outros métodos que visam analisar variantes de forma conjunta, tais como as abordagens de *gene-based*, *gene-set* e o cálculo do escore poligênico. O objetivo dessas abordagens é testar o efeito combinado de todas as variantes de um gene (*gene-based*), de uma rota ou via biológica (*gene-set*) ou de toda a arquitetura genômica (escore poligênico), com o intuito de aumentar o poder estatístico para a detecção de associações. O cálculo do escore poligênico (PGS, do inglês *polygenic score*) utiliza como base as associações (valores p) dos SNPs com determinado fenótipo, bem como o tamanho de efeito (beta ou *odds ratio*) dessas associações, estimados em uma amostra de descoberta com GWAS. A partir desses valores, se calcula um escore para cada indivíduo de uma amostra alvo e se testa associação com fenótipos de interesse (**Figura 1**). Por exemplo, pode-se usar uma amostra de descoberta para se calcular PGS de TDAH e testar se ele está associado à depressão em uma amostra alvo.

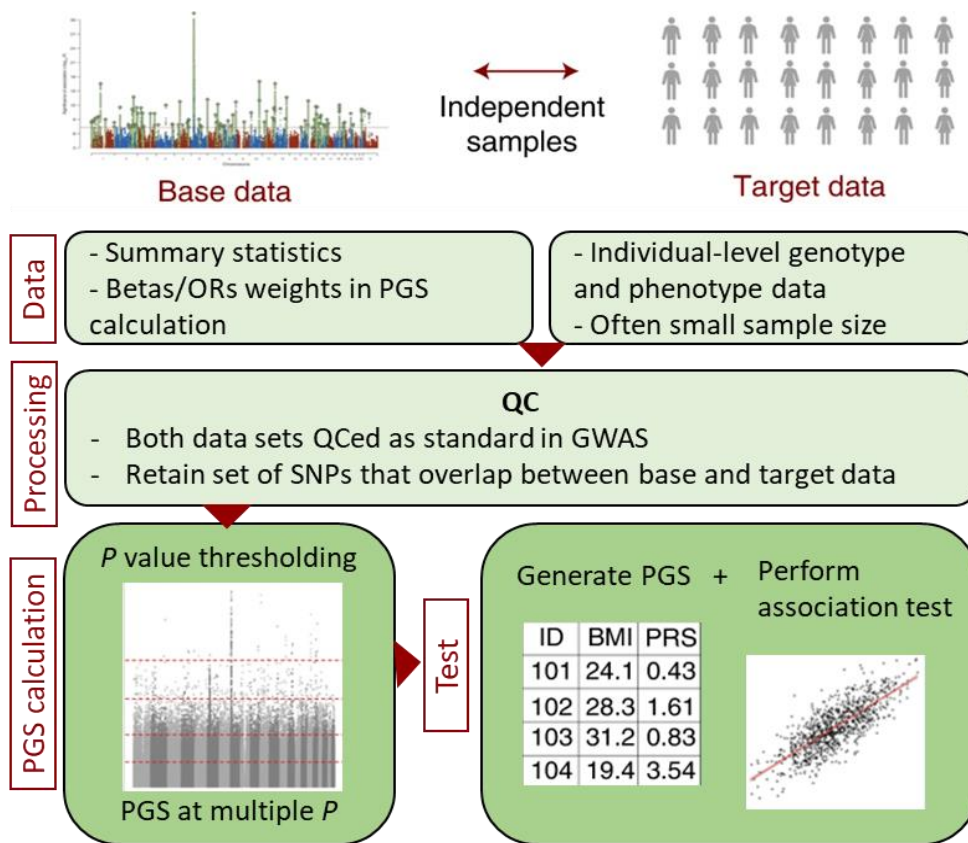


Figura 1. Representação esquemática de abordagens que utilizam escore poligênico. As amostras base (ou de descoberta) e alvo devem ter dados genotípicos, os quais passam por um controle de qualidade. O cálculo do escore consiste em uma soma ponderada das variantes associadas ao fenótipo. As variantes que entrarão no cálculo são selecionadas através do limiar de *P* estabelecido, podendo ser incluído todas variantes compreendidas no GWAS ($P=1$), apenas os hits ($P < 5 \times 10^{-8}$), ou outros conjuntos. Figura adaptada de Choi et al. (2020).

Uma revisão sistemática compilou todos os estudos que testaram o PGS de TDAH em relação ao diagnóstico e/ou fenótipos relacionados, publicados nos últimos três anos (Ronald et al. 2021). Além do próprio transtorno (Nigg et al. 2018; Demontis et al. 2019; Vuijk et al. 2020), o PGS de TDAH já foi associado à gravidade dos sintomas (Nigg et al. 2018, 2020; Burton et al. 2019; Zwicker et al. 2020) e às dimensões de hiperatividade/impulsividade (Taylor et al. 2019; Burton et al. 2019; Vuijk et al. 2020; Sudre et al. 2020) e desatenção (Taylor et al. 2019; Burton et al. 2019).

Em relação à clínica e comorbidades, o PGS de TDAH foi associado a fenótipos relacionados ao autismo (Serdarevic et al. 2020; Jansen et al. 2020; LaBianca et al. 2021), ao transtorno bipolar (Grigoriu-Serbanescu et al. 2020), ao transtorno depressivo maior

(Rice et al. 2019) e à depressão (Du Rietz et al. 2018; Li 2021), à ansiedade (Du Rietz et al. 2018), a transtornos alimentares (Yao et al. 2019) e ao transtorno por uso de substâncias (Du Rietz et al. 2018; Cabana-Domínguez et al. 2019; Wimberley et al. 2020; Vuijk et al. 2020; Li 2021).

Outras associações do PGS de TDAH com fator geral de psicopatologia (fator p) (Riglin et al. 2020), neuroticismo (Du Rietz et al. 2018), desregulação emocional (Nigg et al. 2020), irritabilidade (Nigg et al. 2020) ou comportamento agressivo (Vuijk et al. 2020), comportamento de risco (Du Rietz et al. 2018) e comportamentos externalizantes em geral (Zwicker et al. 2020) foram reportadas.

Aspectos neuropsicológicos e medidas cognitivas, dentre elas nível de escolaridade (Vuijk et al. 2020; Li 2021), QI (Sudre et al. 2020), habilidades cognitivas (Li 2021) e funções executivas (Nigg et al. 2018; Du Rietz et al. 2018; Vuijk et al. 2020; Sudre et al. 2020; Demontis et al. 2022) também se mostraram associadas. Algumas dessas medidas (tais como memória de trabalho e espessura cortical) foram mediadoras da associação entre PGS e TDAH (Nigg et al. 2018) ou entre PGS e sintomas de hiperatividade/impulsividade (Sudre et al. 2020).

1.2.1.1 Genética e trajetórias

Até o presente momento, há uma falta de estudos avaliando o papel da genética nas trajetórias do TDAH (Franke et al. 2018) e possíveis diferenças genéticas entre o TDAH da infância e da vida adulta. O PGS de TDAH na infância se mostrou associado com o TDAH em crianças mas não em adultos (grupo formado por indivíduos com e sem TDAH na infância) (Moffitt et al. 2015). Além disso, a chance de surgimento do TDAH de início tardio em um gêmeo (monozigótico) não aumenta quando o outro gêmeo possui TDAH iniciado na infância (Agnew-Blais et al. 2016). Essa falta de risco compartilhado entre gêmeos pode indicar que há influências genéticas distintas para o TDAH de início precoce e tardio.

Em relação ao GWAS, Rovira et al. (2020) avaliaram crianças com TDAH e adultos com TDAH persistente da infância separadamente e em conjunto. Nenhuma variante foi significativamente associada aos grupos separados, mas, a nível de gene, um hit foi encontrado na amostra de crianças e seis na amostra de adultos (**Tabela 3**). Quando avaliados em conjunto, o GWAS de crianças e adultos apontou para 4 hits significativos, além de 9

genes em 7 loci. Nesse mesmo GWAS, os autores calcularam a h^2_{SNP} , sendo 19% tanto para crianças quanto para adultos. A correlação genética entre o TDAH em crianças e em adultos foi de 0,81. Esse valor diferiu significativamente de zero (sugerindo uma arquitetura genética semelhante entre crianças e adultos) e de um (sugerindo que também há fatores específicos em crianças e em adultos) (Rovira et al. 2020). Segundo os autores, esses resultados não são inconsistentes com as evidências sugerindo mudanças na contribuição genética para os sintomas do TDAH da infância para a vida adulta (Pingault et al. 2015).

Além do TDAH em adultos persistente da infância, avaliado no GWAS de Rovira et al. (2020), também existe a possibilidade de o TDAH ser diagnosticado apenas na vida adulta. Essa categoria foi considerada em um estudo recente, onde as trajetórias do TDAH foram avaliadas em uma amostra populacional através de três GWAS: (1) em 14.878 crianças com TDAH, (2) em 1.473 adultos com TDAH persistente da infância, e (3) em 6.961 indivíduos com TDAH diagnosticado na vida adulta (diagnosticado após os 18 anos) (Rajagopal et al. 2022). Quatro hits no GWAS de crianças e um hit no GWAS de TDAH em adultos foram encontrados (**Tabela 3**). O grupo de TDAH persistente apresentou maior PGS de TDAH em comparação aos grupos (1) e (3), e maior PGS de depressão em comparação ao grupo (1) (Rajagopal et al. 2022). Além disso, o grupo de TDAH persistente apresentou maior correlação genética com diversos domínios relacionados ao TDAH, tais como rendimento educacional, insônia, idade na primeira gravidez, e índice de massa corporal. Esses resultados corroboram os piores desfechos clínicos observados nesse grupo.

Em uma meta-análise, foi reportado que as dimensões do TDAH são influenciadas por fatores genéticos distintos, onde os efeitos não aditivos parecem ser mais significativos na desatenção, e os efeitos aditivos na hiperatividade (Nikolas and Burt 2010). Dessa forma, a genética também poderia influenciar as trajetórias do TDAH através das apresentações do transtorno. A apresentação hiperativa/impulsiva (mais afetada por efeitos genéticos aditivos) está mais associada à remissão dos sintomas da infância para a vida adulta (Biederman et al. 2000). Em uma coorte de 8.395 pares de gêmeos acompanhados até os 16 anos, as diferenças individuais na redução dos sintomas ao longo do tempo foram atribuídas a diferenças genéticas, tanto para hiperatividade/impulsividade (81% explicado por fatores genéticos) quanto para desatenção (51% explicado por fatores genéticos, sendo maior parte de efeito não-aditivo) (Pingault et al. 2015). Em ambos os casos, mais da metade da variabilidade genética foi específica para o curso percorrido.

Três estudos longitudinais acompanharam crianças até a adolescência/início da vida adulta e testaram o PGS de TDAH em relação às trajetórias observadas. Um maior risco genético para TDAH foi associado à trajetória persistente quando comparado a outras três trajetórias definidas com base na gravidade do TDAH ("baixa", "intermediária" e limitada à infância) (Riglin et al. 2016). Agnew-Blais e colaboradores também observaram maior PGS de TDAH no grupo persistente em comparação ao grupo em remissão, mas essa diferença não foi significativa (Agnew-Blais et al. 2021). Corroborando o papel das comorbidades na trajetória clínica do TDAH, o PGS para depressão diferiu entre classes com níveis semelhantes de sintomas de TDAH na infância, mas com posterior curso divergente até o início da vida adulta (aumento ou diminuição dos sintomas) (Vos et al. 2021).

De modo geral, os estudos publicados até o momento indicam que o TDAH persistente da infância até a vida adulta apresenta maiores escores poligênicos para o risco de TDAH e de depressão, e que existem tanto fatores genéticos compartilhados quanto específicos para cada "tipo" de TDAH. Mais estudos com desenhos longitudinais e maiores tamanhos amostrais são necessários para conseguirmos obter uma visão mais clara do papel da genética no TDAH ao longo da vida.

1.2.2 Fatores ambientais

Diversos aspectos ambientais já foram associados ao TDAH (Kim et al. 2020; Streeter and Sadek 2022), tais como fatores peri- e pré-natais (Otten et al. 2022), nutricionais (San Mauro Martín et al. 2018) e psicossociais (Thapar and Cooper 2016; Weissenberger et al. 2017). Dentre os fatores pré-natais, a exposição passiva e/ou ativa ao tabaco (Gustavson et al. 2017; Huang et al. 2018) e o consumo de álcool (Eilertsen et al. 2017; Eichler et al. 2018), de drogas prescritas (ex: paracetamol) ou de substâncias ilícitas (Liew et al. 2014; Nygaard et al. 2016; Otten et al. 2022) pela mãe no período gestacional foi relacionado a uma maior prevalência de TDAH nos filhos, quando comparados a indivíduos não expostos. Fatores perinatais tais como prematuridade e baixo peso ao nascer também têm sido considerados fatores de risco (Doi et al. 2022).

Aspectos nutricionais como baixos níveis de vitamina D (Pinto et al. 2022; Upadhyaya et al. 2022) ou a exposição a metais tóxicos durante a gestação também foram relacionados ao TDAH (Skogheim et al. 2021). Além disso, fatores psicossociais, incluindo níveis socioeconômicos mais baixos (Klein et al. 2012; Russell et al. 2016) e adversidades

familiares (Østergaard et al. 2016; Robinson et al. 2022; Christaki et al. 2022) foram associados a uma maior incidência de TDAH. Eventos traumáticos na infância, tais como negligência e abuso, foram descritos mais frequentemente em crianças (Claussen et al. 2022) e em adultos (Capusan et al. 2016; Stern et al. 2018) com TDAH do que em controles.

É importante destacar que o efeito isolado desses fatores ambientais é difícil de ser avaliado, pois diversos outros aspectos de vida e do ambiente podem estar interagindo. Interações e correlações gene-ambiente também podem alterar ou serem a causa desses efeitos ambientais no TDAH. Por exemplo, indivíduos com uma propensão genética a escores mais elevados em busca por novidades podem ser mais suscetíveis ao uso/experimentação de substâncias, em uma correlação gene-ambiente (Jaffee and Price 2008). Para além de variantes genéticas, exposições ambientais podem resultar em mudanças epigenéticas que alteram a expressão gênica como, por exemplo, a metilação do DNA, que já foi previamente associada ao TDAH (Müller et al. 2022).

1.3 Neuroimagem e TDAH

Até determinada época, a possibilidade de avaliar aspectos do cérebro humano em relação a transtornos psiquiátricos era restrita a análises *post mortem*. Com o avanço das técnicas de imagem, foi possível investigar esses mesmos aspectos *in vivo*. Na década de 70, a ressonância magnética começou a ser utilizada para produzir imagens do corpo humano, representando um grande progresso na área de neuroimagem. A ressonância magnética nuclear (RMN) não utiliza radiação ionizante (Andreasen 1988), é capaz de gerar imagens com uma das resoluções mais altas (Malhi and Lagopoulos 2008) e permite a caracterização *in vivo* de estrutura e função cerebral. Essa técnica consiste na aplicação de um campo magnético que faz com que os prótons se alinhem ao longo das linhas de força desse campo. Juntamente, são emitidos pulsos de radiofrequência que perturbam o sistema, e o tempo de retorno ao estado original de equilíbrio (relaxação) difere de acordo com as propriedades dos tecidos. O contraste obtido na RMN permite uma diferenciação da substância branca, da substância cinzenta e do fluido cerebrospinal (Huettel et al. 2008).

As diferentes modalidades de RMN, bem como a força do seu campo magnético, têm permitido mensurar o cérebro humano de forma cada vez mais precisa. Ainda assim, é importante ressaltar que a técnica possui suas limitações - por exemplo, em um pixel de uma

imagem 3D (chamado de voxel) de 1mm³ há cerca de 57 mil células e 134 milhões de conexões sinápticas (Shapson-Coe et al. 2021). Devemos considerar que as imagens geradas a partir da RMN são apenas indiretamente relacionadas à estrutura e função cerebral (Weinberger and Radulescu 2016). À parte do conhecimento dessas limitações, podemos afirmar que os métodos de neuroimagem são cruciais para a investigação do cérebro humano no geral e constituem ferramentas promissoras no campo da psiquiatria (Kalin 2021).

1.3.1 Aspectos estruturais

As mais recentes meta-análises avaliando aspectos estruturais no TDAH foram realizadas através do consórcio ENIGMA (*Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis*). Em uma amostra de 2.246 casos e 1.934 controles, Hoogman e colaboradores identificaram menor espessura cortical do giro fusiforme e do polo temporal em crianças com TDAH, além de menores áreas nas regiões frontais, cíngulada e temporal e menor área cerebral total em crianças com TDAH quando comparado a controles (Hoogman et al. 2019). Nenhuma diferença significativa foi encontrada em adolescentes e em adultos, nem em relação ao tratamento com estimulantes (Hoogman et al. 2019). As regiões frontais associadas ao TDAH estão envolvidas no processamento emocional, resposta inibitória, atenção e outros mecanismos já relacionados ao transtorno (Willcutt et al. 2005; Shaw et al. 2014). De maneira geral, todas as regiões significativas têm funções já implicadas na fisiopatologia TDAH, com destaque para processamento emocional (Hoogman et al. 2019).

Em relação a estruturas subcorticais, o TDAH foi associado a menores volumes do accumbens, amígdala, hipocampo e putâmen, além de um menor volume total intracranial (Hoogman et al. 2017). Os maiores tamanhos de efeito foram encontrados em crianças, e adultos não apresentaram diferenças significativas, resultados que sugerem um possível atraso no desenvolvimento cerebral no TDAH (Hoogman et al. 2017). Na amostra total, a região com maior tamanho de efeito foi a amígdala (com resultado nominal em adultos), sendo indicada como um possível link entre o TDAH e a desregulação emocional (Musella and Weyandt 2022).

Quanto ao tratamento, Nakao et al. (2011) reportaram associação entre o uso de medicação (estimulantes) e valores mais similares aos dos controles nos volumes globais de substância cinzenta, principalmente nos núcleos da base do hemisfério direito. Resultados

similares foram reportados por Frodl and Skokauskas (2012) para as regiões do globo pálido e do putâmen à direita, bem como para o caudado (em crianças com TDAH) e o córtex anterior cingulado (em adultos com TDAH). Nas duas meta-análises, as diferenças estruturais encontradas entre casos e controles também pareceram reduzir com a idade (Nakao et al. 2011; Frodl and Skokauskas 2012). As últimas mega-análises avaliando o efeito do tratamento em aspectos cerebrais estruturais, entretanto, não apontaram diferenças significativas (Hoogman et al. 2017, 2019).

1.3.2 Aspectos funcionais

A técnica de ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês *functional Magnetic Resonance Imaging*) permite a observação dos padrões de conectividade funcional durante o repouso (*resting-state*) ou durante a execução de alguma tarefa. O fMRI detecta flutuações do sinal BOLD (do inglês, *Blood-Oxygen-Level-Dependent*), que ocorrem quando há mudanças na proporção de oxihemoglobina e deoxihemoglobina. Essas mudanças estão relacionadas com a demanda metabólica de determinada região cerebral e consumo de oxigênio e glicose. Assim, as flutuações do sinal BOLD indicam, indiretamente, atividade neuronal (Forster et al. 1998). O sinal BOLD não é considerado uma medida direta de atividade neuronal porque outros fatores também podem causar flutuações, tais como alterações metabólicas, vasculares e hemodinâmicas (Howarth et al. 2021; Schneider et al. 2022). Ainda assim, a técnica de fMRI foi amplamente utilizada para identificar padrões de conectividade funcional (conexões deduzidas a partir da ativação simultânea de diferentes regiões) em transtornos psiquiátricos (Fox and Greicius 2010) e segue sendo apontada como uma ferramenta importante na área (Zhan and Yu 2015).

A maioria dos métodos usados envolvem a escolha de uma região de interesse e avaliação de sua conectividade com outra região ou com todo o cérebro. Ainda há metodologias que não especificam regiões de interesse, tais como análise de componentes independentes, teoria de grafos e *machine learning*, todas muito recentes e ainda escassas na literatura. Por fim, é importante destacar que há variações em como os pesquisadores conceituam e definem as redes de conectividade funcional. Assim, podemos encontrar redes com nomes diferentes que são parcialmente formadas pelas mesmas regiões, ou redes que abrangem subsistemas de redes menores, etc. A fim de clarificar este aspecto e permitir a

comparação entre estudos, a prática de especificar quais regiões estão sendo avaliadas têm aumentado nos últimos anos.

Os resultados de uma meta-análise onde foram avaliados os padrões de conectividade funcional do TDAH durante o estado de repouso (Gao et al. 2019) estão representados na **Figura 2**. A rede cerebral padrão (DMN, do inglês *Default Mode Network*) é ativada ao se pensar sobre seu próprio estado mental ou sobre o de outras pessoas (Sutcbasi et al. 2020) e está envolvida na tomada de decisões auto-relevantes e afetivas e em decisões que requerem um cenário mental baseado em memórias. No TDAH, há uma conectividade reduzida entre os núcleos da DMN (Gao et al. 2019), resultado corroborado por outra meta-análise (Sutcbasi et al. 2020). Essa hipoconectividade pode estar relacionada a um estado excessivo de “devaneios” (*mind-wandering*) e a dificuldades atencionais apresentadas no TDAH ao se realizar tarefas específicas (Metin et al. 2015).

Além da conectividade dentro das regiões de uma rede, a comunicação entre-redes é essencial para o funcionamento cerebral, e uma das relações mais estudadas é a da DMN com as redes relacionadas à tarefa (também chamadas de *task-positive networks*) (Varangis et al. 2019). Ao realizar alguma atividade específica, a atenção de uma pessoa é orientada para “fora” (ao invés da orientação para “dentro” que seria típica da DMN) e são ativadas redes relacionadas à execução de tarefas. Assim, há um balanço dinâmico entre a ativação de redes relacionadas à execução de tarefas e a desativação da “rede de descanso” (DMN), e vice-versa. No TDAH, há um desbalanço nessa relação, e Sonuga-Barke and Castellanos (2007) sugeriram que os lapsos de desatenção observados no TDAH são causados por interferências da DMN durante o funcionamento das redes direcionadas à execução de tarefas, hipótese confirmada por vários estudos, sendo o mais recente a mega-análise de Norman et al. (2023).

A rede afetiva (AN, do inglês *affective network*) processa a valência de eventos positivos, negativos e emoções. No TDAH, diferentes regiões dessa rede apresentam hipo- e hiperconectividade com determinadas regiões da DMN (Gao et al. 2019). Ao excluir adultos de uma meta-análise, Sutcbasi et al. (2020) também relataram menor conectividade entre a rede afetiva/motivacional e a DMN em crianças e adolescentes.

A rede de controle cognitivo é responsável por habilidades como a regulação e o direcionamento dos pensamentos, emoções e ações, além de coordenar processos envolvendo atenção, memória de trabalho, inibição e flexibilidade cognitiva (Cole et al.

2014). Essa rede é formada por regiões corticais que são altamente conectadas, nas quais se observou uma hiperconectividade em indivíduos com TDAH (Sutubasi et al. 2020). A rede de controle cognitivo também apresentou menor conectividade funcional com a DMN no TDAH. Esse sistema de controle cognitivo abrange vários subsistemas com funções relacionadas, mas não idênticas (Cole et al. 2014). Dentre eles, está a rede frontoparietal (FPN, do inglês *frontoparietal network*), responsável por processos de controle adaptativo. No TDAH, a rede FPN se mostrou hiperconectada com a DMN (Gao et al. 2019) e hipoconectada com a AN (**Figura 2**). Outro subsistema do controle cognitivo é a rede atencional dorsal (DAN, do inglês *dorsal attention network*), que coordena a atenção a estímulos externos (Cole et al. 2014) e está hipoconectada com a FPN no TDAH (Gao et al. 2019).

A rede atencional ventral (VAN, do inglês *ventral attention network*) participa do controle *top-down* de processos atencionais que envolvem a atenção focada, dirigida a um objetivo, sendo uma seleção cognitiva de estímulos e respostas. A atenção também pode ser rapidamente orientada para eventos inesperados, salientes e possivelmente perigosos, sendo controlada pela rede de saliência (Ghosh et al. 2021). Em alguns estudos, essas duas redes são consideradas intercambiáveis, como em Blomberg et al. (2022), no qual foi reportado uma anticorrelação mais fraca entre a rede atencional ventral/rede de saliência e a DMN em adultos com TDAH. Ainda no TDAH, uma meta-análise reportou hipoconectividade de algumas regiões da VAN com regiões da FPN (Gao et al. 2019) e, outra, hipoconectividade da rede de saliência com a DMN (Sutubasi et al. 2020).

A rede somatossensorial (SSN, do inglês *somatosensory network*), também avaliada por Gao et al. (2019), processa informações sensoriais do corpo, incluindo tato, dor, temperatura e posição corporal, atuando, assim, na percepção sensorial e no movimento coordenado do corpo (ten Donkelaar et al. 2020). A SSN foi associada a uma hipoconectividade com FPN em indivíduos com TDAH quando comparados a controles (**Figura 2**) (Gao et al. 2019).

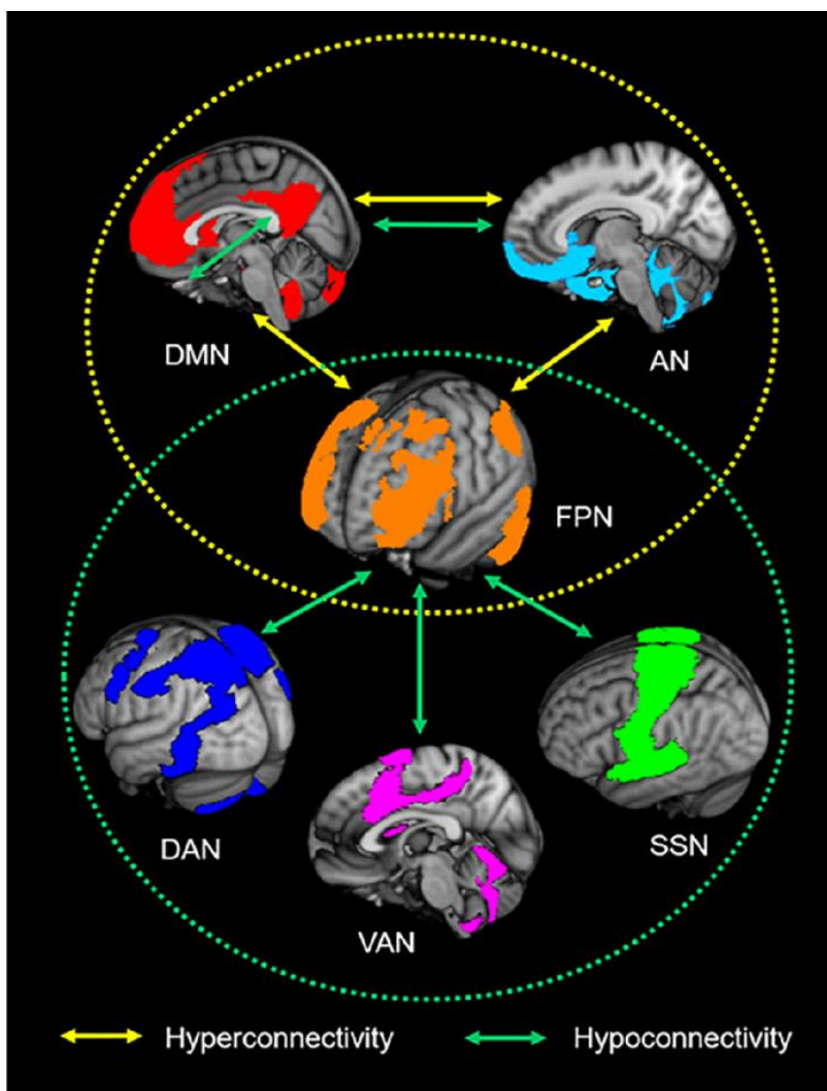


Figura 2. Principais resultados para o *resting-state* no TDAH. As setas de cor amarela indicam maior conectividade funcional nos indivíduos com TDAH em comparação aos controles. Menor conectividade funcional nos casos em comparação aos controles estão representadas pelas setas verdes. DMN: *default mode network*; AN: *affective network*; FPN: *frontoparietal network*; DAN: *dorsal attention network*; VAN: *ventral attention network*; SSN: *somatosensory network*. Extraído de Gao et al. (2019).

Em 2021, outra meta-análise (com crianças e adolescentes) não encontrou convergência entre os estudos incluídos, e os autores apontam para heterogeneidade no campo (Cortese et al. 2021). Os adultos não foram incluídos na meta-análise devido à baixa quantidade de estudos. Na mega-análise mais recente, onde a média de idade da amostra foi 10,9 anos, o TDAH foi associado a uma menor anticorrelação entre a DMN e as redes

relacionadas à execução de tarefas: redes atencionais dorsal e ventral (rede de saliência) e a rede somatomotora. Esses resultados se mantiveram mesmo considerando problemas internalizantes, externalizantes e tratamento com psicoestimulantes. Resultados similares foram encontrados ao se avaliar características de TDAH em uma amostra com múltiplas coortes (N=10.113), onde a associação mais significativa foi para a conectividade entre o DMN e a rede atencional dorsal. Os tamanhos de efeito foram pequenos, o que indica que as diferenças entre os grupos são sutis (Norman et al. 2023).

Compilando os resultados reportados sobre o efeito do tratamento no TDAH, uma revisão sistemática incluindo 5 estudos com crianças e 4 com adultos também apontou para a alta heterogeneidade entre os estudos. A quantidade de regiões cerebrais e redes avaliadas não suportam uma hipótese de algum mecanismo de efeito dos medicamentos que seja robusto. Os autores relatam que os estudos não atenderam aos padrões atuais para garantir reprodutibilidade (Pereira-Sanchez et al. 2021).

1.3.3 Neuroimagem e trajetórias

A realização de estudos longitudinais permitiu a avaliação do padrão de desenvolvimento cerebral no TDAH. Shaw e colaboradores acompanharam crianças com e sem TDAH até a adolescência, e observaram que indivíduos com TDAH apresentavam um desenvolvimento cortical atrasado (Shaw et al. 2007). Resultados similares foram reportados tanto para a área cortical (Shaw et al. 2012b) quanto para volumes subcorticais (Wang et al. 2021), e, nas meta-análises do ENIGMA (com análises transversais, e não longitudinais), foi levantada a hipótese de atraso na maturação cerebral em indivíduos com TDAH (Hoogman et al. 2017, 2019).

No entanto, Gilliam et al. (2011) acompanharam crianças e adolescentes com e sem TDAH, e relataram que pacientes com TDAH tinham uma taxa de crescimento levemente maior na região anterior do corpo caloso. Além disso, Klein et al. (2021) compararam casos e controles com mais de 65 anos e reportaram menor volume total de substância cinzenta em homens com TDAH, além de um menor volume de substância cinzenta em outras áreas fronto estriatais e fronto cerebelar, indicando que diferenças estruturais observadas em adultos com TDAH persistem na terceira idade. Esses resultados demonstraram a natureza dinâmica das anormalidades estruturais do TDAH ao longo da vida.

Ainda que a possível explicação para as diferenças estruturais encontradas por Klein e colaboradores tenha sido a existência de tais diferenças na vida adulta e persistência das mesmas ao longo do envelhecimento (Klein et al. 2019), esses resultados também poderiam ser explicados pela hipótese *last in, first out*. Essa hipótese sugere que o TDAH pode estar associado não só a uma trajetória neurodesenvolvimental atrasada, mas também a uma deterioração (relacionada com a idade/envelhecimento) prematura (Kakuszi et al. 2020). Essa hipótese foi sugerida em um estudo onde foram avaliados aspectos eletrofisiológicos em indivíduos com e sem TDAH (Kakuszi et al. 2020). O delineamento do estudo, entretanto, é transversal, e os autores apontam a enorme falta de estudos longitudinais e a urgência de se avaliar melhor aspectos do TDAH ao longo da vida (Kakuszi et al. 2020), necessidade previamente apontada por Franke et al. (2018).

Um follow-up de 33 anos avaliou especificamente as trajetórias do TDAH e aspectos cerebrais estruturais, onde meninos com média de idade de 8 anos foram avaliados novamente aos 18, aos 25 e aos 41 anos. Foi observado que os casos tinham menor espessura cortical nas áreas da rede atencional dorsal e nas áreas límbicas na última avaliação (aos 41 anos). Os indivíduos com TDAH persistente da infância (n=17) não diferiram significativamente daqueles com remissão (n=26) em relação às medidas volumétricas e de espessura cortical. Indivíduos com remissão, entretanto, apresentaram córtex mais espesso no córtex occipital medial, ínsula, parahipocampo, e nas regiões pré-frontais (Proal et al. 2011) em relação aos com TDAH persistente (associações nominais).

Em relação à conectividade funcional, van Duijvenvoorde et al. (2019) verificaram, em indivíduos representativos de uma população, que o córtex e o subcórtex têm padrões de desenvolvimento temporal diferentes. Durante o desenvolvimento, a conectividade funcional aumenta nos circuitos corticais e nos subcorticais, e diminui nas redes cortical-subcortical (van Duijvenvoorde et al. 2019). Além disso, o desenvolvimento pode ser variado em diferentes regiões cerebrais (Fair et al. 2010a; van Duijvenvoorde et al. 2016), o que torna a análise de padrões de conectividade funcional ao longo da vida mais complexa.

Sabe-se que a coerência da DMN aumenta com o desenvolvimento (Fair et al. 2008). Ao observar que crianças com TDAH apresentavam uma conectividade fraca na DMN, Fair et al. (2010b) propuseram que o transtorno estivesse associado com um atraso no desenvolvimento da DMN. Também foi observado atraso na maturação da conectividade da DMN com as redes FPN e VAN (Sripada et al. 2014). Apesar desses padrões de

desenvolvimento, os mecanismos de conectividade neuronal do TDAH ainda não estão completamente elucidados. Um estudo recente observou anormalidades na conectividade funcional cortico-cortical e cortico-subcortical em crianças e apenas cortico-cortical em adultos (Liu et al. 2023).

Wang et al. (2022) avaliaram indivíduos com TDAH e controles abrangendo uma faixa etária de 7 a 50 anos e relataram que, comparado com as associações lineares de segregação e integração cerebral com a idade observada nos controles, os pacientes com TDAH tinham uma associação com a idade com distribuição quadrática na maioria dos sistemas funcionais, o que indica que o componente de integração cerebral primeiro aumenta com a idade e depois decai (**Figura 3**). Os autores também relataram que os mecanismos de transição neural no TDAH vão de anormalidades espalhadas na infância até anormalidades mais concentradas (em lugares mais específicos) em adultos (Wang et al. 2022).

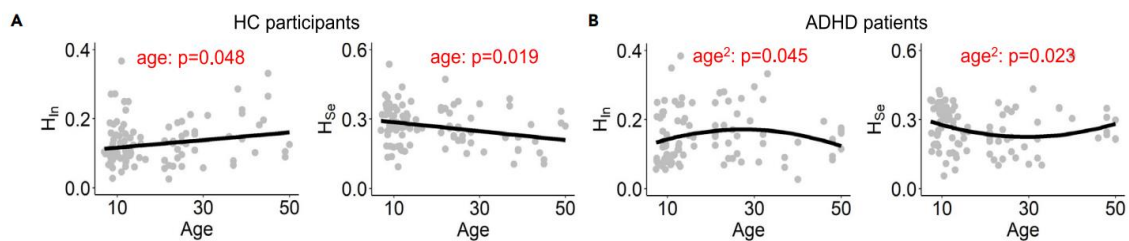


Figura 3. Padrão de integração e segregação cerebral com a idade em controles e em indivíduos com TDAH. H_{In} : componente global de integração; H_{Se} : componente global de segregação. O funcionamento cerebral depende não apenas do processamento suficientemente segregado em sistemas especializados, mas também da efetiva integração global entre eles. As associações desses fatores de segregação e integração na conectividade funcional com a idade em controles (A) e em indivíduos com TDAH (B) estão representados na figura. Extraído de Wang et al. (2022).

A influência da idade na conectividade anormal no TDAH também poderia explicar a falta de convergência entre os resultados no campo de fMRI (Liu et al. 2023), previamente apontada pela meta-análise de Cortese et al. (2021). Até o momento, poucos resultados foram encontrados em análises que compreendem amostras com todas as faixas etárias (Liu et al. 2023).

Considerando estudos de seguimento, Mattfeld et al. (2014) acompanharam indivíduos da infância até a vida adulta e observaram que a correlação positiva entre o córtex cingulado posterior e o córtex prefrontal medial (dois componentes principais da DMN) estava reduzida em pacientes com TDAH persistente. A redução da correlação negativa entre o córtex prefrontal medial e o dorsolateral, entretanto, foi observada tanto em indivíduos que persistiram quanto nos que remitiram o TDAH em comparação aos controles.

Adolescentes com remissão do TDAH (acompanhados dos 12 aos 17,5 anos de idade) apresentaram maior conectividade funcional do que os controles dentro de regiões frontais da rede de controle cognitivo (córtex cingulado anterior), enquanto adolescentes com persistência dos sintomas tinham um nível intermediário - entre o grupo com remissão e controles - de conectividade nessas regiões (Francx et al. 2015). Essa associação entre maior conectividade e remissão dos sintomas só foi encontrada para hiperatividade/impulsividade. Os autores sugerem que esses resultados não indicam uma normalização da conectividade funcional (pois, se fosse o caso, o grupo com remissão dos sintomas seria igual aos controles), e sim um mecanismo compensatório. Enquanto uma hiperconectividade seria ineficiente para os controles, ela seria um mecanismo eficiente para suprimir os sintomas de TDAH nos indivíduos com remissão dos sintomas.

A conectividade funcional em indivíduos com remissão dos sintomas de desatenção da infância para a vida adulta não diferiu de controles, enquanto a persistência se mostrou associada a padrões anômalos de conectividade entre os nós da DMN e entre a DMN e as redes relacionadas à atenção e controle cognitivo (Sudre et al. 2017). Esses resultados ajudaram a fundamentar um dos modelos propostos por Sudre et al. (2018), que considera que a remissão seria uma convergência em direção a um padrão estrutural e funcional de um cérebro “típico”.

Além dessa possível explicação para a causa da remissão do TDAH, os autores sugerem mais duas hipóteses: em uma, a remissão seria consequência do recrutamento de novos sistemas cerebrais, que compensariam os sintomas de TDAH, e, em outra, as diferenças encontradas na infância perduram até a vida adulta, independente da persistência ou remissão dos sintomas. Esses três modelos são compatíveis, e diferentes processos levando a remissão podem ocorrer em diferentes regiões cerebrais (Sudre et al. 2018), como foi observado nos estudos reportados acima.

1.4 Genética e neuroimagem

A avaliação isolada de fatores genéticos e aspectos cerebrais relacionados ao TDAH é de extrema importância para o entendimento do transtorno. Da mesma maneira, uma abordagem mais abrangente e integrada se torna cada vez mais necessária. Essa avaliação combinada da genética e da neuroimagem pode levar a uma melhor compreensão das bases biológicas do TDAH e ajudar a identificar marcadores biológicos que possam ser úteis na identificação e tratamento do transtorno.

Tanto os aspectos cerebrais estruturais quanto os funcionais possuem herdabilidade moderada a alta, variando entre volumes de diversas regiões cerebrais de 5% a 72% (Zhao et al. 2019) e de 3% a 60% para conectividade funcional (Zhao et al. 2022). Mais especificamente, Glahn et al. (2010) estimaram a herdabilidade da DMN em 42%. Além disso, eles relataram que os fatores genéticos associados à conectividade funcional da DMN diferem daqueles influenciando a densidade de substância cinzenta nessa rede, sugerindo que fatores genéticos específicos influenciam a estrutura e função da DMN (Glahn et al. 2010). A correlação genética entre medidas estruturais e funcionais, entretanto, ainda não é bem esclarecida (Jansen et al. 2015).

Da mesma forma, a relação entre os fatores genéticos e os aspectos cerebrais associados ao TDAH ainda não está totalmente definida. Explorar as bases genéticas e as relações de possíveis endofenótipos com o TDAH, tais como medidas cerebrais, tem sido apontado como uma estratégia promissora (del Campo et al. 2012; Wu et al. 2014; Mooney et al. 2016; Klein et al. 2017; Grimm et al. 2018; Chiang et al. 2020; Yadav et al. 2021).

A realização dessa abordagem integrada, entretanto, é dificultada por diferenças metodológicas no desenho do estudo e análise, bem por como tamanhos amostrais limitados (Klein et al. 2017). Nesse sentido, essas duas grandes áreas (genética e neuroimagem) encontram-se em etapas diferentes: enquanto a média do tamanho amostral para estudos de neuroimagem em 2018 era de 23 a 24 (Szucs and Ioannidis 2020), os estudos de GWAS já possuíam tamanhos amostrais de 480 mil indivíduos (Wray et al. 2018). Somado às dificuldades inerentes de cada área, deve haver um equilíbrio entre os tamanhos amostrais necessários e suficientes para análise integrada de genética e neuroimagem. Com o intuito de superar essas dificuldades, é fundamental o uso de abordagens que avaliem o efeito combinado de variantes genéticas, tais como *gene-based*, *gene-set* ou PGS, a fim de reduzir

o número de testes estatísticos realizados e, conseqüentemente, o tamanho amostral necessário.

Os primeiros estudos conduzidos com genética e neuroimagem utilizaram abordagens do tipo gene-candidato ou a seleção de regiões cerebrais “candidatas”, objetivando aumentar o poder estatístico para a detecção de associações. Os principais genes avaliados faziam parte de vias bem estabelecidas no TDAH, como as dopaminérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas. De forma equivalente, as principais regiões cerebrais ou redes funcionais avaliadas foram aquelas já associadas ao TDAH, ou aquelas onde os genes-candidatos são mais expressos.

Alguns estudos avaliaram os diferentes genótipos em relação às estruturas (ou funções) cerebrais exclusivamente em indivíduos com TDAH (Fernández-Jaén et al. 2018), e outros incluíram controles (Onnink et al. 2015; Bandeira et al. 2021). De maneira geral, os resultados sofrem o mesmo tipo de limitações já mencionadas quanto à replicabilidade. Ainda assim, Yadav et al. (2021) destacam a importância de realizar esses estudos e integrar os resultados para melhor compreender a neurobiologia do TDAH.

Possíveis interações entre o PGS de TDAH e aspectos de neuroimagem também têm sido testadas (Ronald et al. 2021). Alemany et al. (2019) reportaram que, em meninos, parte da associação entre o PGS de TDAH e problemas atencionais (11%) era mediada pelo volume do caudado. Em outro estudo, a associação entre PGS de TDAH e sintomas de hiperatividade/impulsividade teve como mediadores a espessura do córtex dorso medial pré frontal esquerdo, a área do córtex temporal lateral direito e a difusividade axial (medida relacionada à microestrutura da substância branca) de regiões específicas (Sudre et al. 2018).

A associação entre PGS de TDAH e hiperatividade/impulsividade também demonstrou ser mediada por medidas corticais, além de uma mediação em série incluindo o risco poligênico, a microestrutura de substância branca, medidas de cognição, e, por fim, sintomas de hiperatividade/impulsividade (Sudre et al. 2020). O PGS de TDAH também foi diretamente associado com medidas de neuroanatomia e com a microestrutura dos feixes de substância branca, mas não com espessura cortical de áreas associadas com características do TDAH (Albaugh et al. 2019).

Hermosillo et al. (2020) reportaram correlação entre o PGS de TDAH e a conectividade funcional em dois pares de regiões (córtex parietal-caudado direito e núcleo accumbens-córtex occipital) em uma amostra de crianças. A conectividade entre essas áreas

estava associada tanto ao PGS de TDAH quanto ao diagnóstico, e a associação entre o PGS e o diagnóstico ficou mais forte ao se incluir a conectividade entre o caudado e a região parietal, indicando mediação. Unindo neuroimagem estrutural e funcional, Barker et al. (2021) criaram um endofenótipo neural a partir de medidas de substância cinzenta de regiões ativadas durante a execução da tarefa de atraso de incentivo monetário (*monetary incentive delay task*). A associação entre o PGS de TDAH e sintomas de impulsividade foram mediadas por esse endofenótipo neural.

O PGS de TDAH também foi diretamente associado com o volume total intracraniano (ICV, do inglês *intracranial volume*) (Alemany et al. 2019; Mooney et al. 2020), mesmo após a associação ser controlada para o diagnóstico de TDAH (Mooney et al. 2020). O ICV pareceu explicar 16% da relação entre PGS de TDAH e diagnóstico (Mooney et al. 2020). Além disso, (Klein et al. 2019) reportaram correlação genética negativa entre o TDAH e o ICV, o que vai de acordo com os resultados estruturais de menor ICV no TDAH (Hoogman et al. 2017). Os autores também identificaram efeitos pleiotrópicos de variantes (como as pertencentes aos genes *SEMA6D* e *MEF2C*), associadas tanto com o TDAH quanto com o ICV.

A união de aspectos genéticos e cerebrais do TDAH também poderia contribuir para a predição do curso do transtorno, levando a um tratamento mais personalizado e orientado. Nesse aspecto, Sudre et al. (2021) acompanharam 362 jovens por uma média de aproximadamente 4,8 anos (dos 8 aos 13 anos), e classificaram-os em quatro grupos definidos de acordo com o número de sintomas de TDAH: não-afetados, com sintomas estáveis, com melhora dos sintomas e com piora dos sintomas. Através de técnicas de aprendizado de máquina, foi testado se o PGS de TDAH e características do baseline (medidas cognitivas e neuroanatômicas - volume de determinadas regiões associadas com o TDAH e microestrutura da substância branca) poderiam prever o curso dos sintomas. O grupo de piora dos sintomas apresentou maior PGS em relação ao grupo dos não-afetados, e o grupo com sintomas estáveis foi o com volume do tálamo mais atípico no baseline. A característica que mais contribuiu para a classificação das trajetórias pelo aprendizado de máquina (o qual foi capaz de distinguir os quatro grupos) foi medidas cognitivas, seguido do PGS (Sudre et al. 2021). Esses resultados têm uma importância imprescindível e devem ser testados nas trajetórias percorridas durante outros estágios do desenvolvimento – por exemplo, durante a vida adulta.



CAPÍTULO II

Justificativa e Objetivos

2.1 Justificativa

O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns no mundo, e está associado tanto a prejuízos diretos na qualidade de vida dos indivíduos afetados e seus familiares quanto a prejuízos indiretos, como sociais e econômicos. A etiologia do transtorno é multifatorial, na qual fatores genéticos, ambientais e as interações entre eles contribuem para sua susceptibilidade. Entretanto, nenhum fator, de forma isolada, é suficiente ou necessário para causar o surgimento do transtorno.

O papel de fatores genômicos e aspectos estruturais e funcionais do cérebro envolvidos no TDAH têm sido extensamente investigados, promovendo avanços significativos para o entendimento da neurobiologia do transtorno. No entanto, ainda é necessário que haja uma maior integração dessas áreas do conhecimento para uma melhor compreensão das bases biológicas do TDAH e assim, auxiliar na possível identificação de marcadores biológicos.

A investigação de fatores associados ao TDAH se torna ainda mais complexa considerando a extensa heterogeneidade clínica observada para esse transtorno, como por exemplo em relação ao curso dos sintomas de TDAH ao longo da vida. O TDAH em crianças e adultos difere em vários aspectos, como em relação a sua prevalência entre os sexos, ao padrão de comorbidades, e à neurobiologia subjacente. No entanto, por ser classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, a maioria dos estudos avaliaram as características do TDAH na infância, ou acompanharam pacientes da infância até a adolescência/início da vida adulta. Assim, é essencial uma melhor caracterização do TDAH em adultos.

O entendimento da etiologia do TDAH, portanto, requer a utilização de abordagens integradas, que avaliem o papel dos fatores genéticos sobre o desenvolvimento do transtorno e sua relação com funcionamento e estrutura cerebrais, considerando a heterogeneidade clínica. Avaliar de forma conjunta esses fatores pode auxiliar no entendimento da dinâmica geral do TDAH, uma vez que cada fator não age isoladamente. Desse modo, a presente Tese busca contribuir com avanços na compreensão da etiologia e dos aspectos neurobiológicos associados ao TDAH e suas diferentes trajetórias através da utilização de abordagens genômicas e de neuroimagem.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo geral

Avaliar as trajetórias do TDAH em adultos e a sua relação com aspectos clínicos, genéticos e de neuroimagem.

2.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as relações entre aspectos clínicos, demográficos e genéticos no curso do TDAH em adultos ao longo de 13 anos de acompanhamento (*Capítulo III*);
- Avaliar aspectos estruturais da neuroimagem em relação ao diagnóstico de TDAH e às trajetórias na vida adulta (*Capítulo IV*);
- Avaliar a correlação entre escores estruturais cerebrais e genéticos do TDAH (*Capítulo IV*);
- Avaliar a conectividade funcional no diagnóstico e nas trajetórias do TDAH em adultos (*Capítulo V*).




CAPÍTULO III

*The course of attention-deficit/
hyperactivity disorder through midlife*

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022



The course of attention-deficit/hyperactivity disorder through midlife

Eugenio Horacio Grevet^{1,2,3,4} · Cibele Edom Bandeira^{4,6} · Eduardo Schneider Vitola^{2,4} · Maria Eduarda de Araujo Tavares^{4,6} · Vitor Breda^{2,4} · Gregory Zeni^{2,4} · Stefania Pigatto Teche^{2,4} · Felipe Almeida Picon^{2,4} · Carlos Alberto Iglesias Salgado^{2,4} · Rafael Gomes Karam^{4,6} · Bruna Santos da Silva^{4,5,6} · Margaret H. Sibley⁷ · Luis Augusto Rohde^{1,2,3,4} · Renata Basso Cupertino^{4,6} · Diego Luiz Rovaris^{4,8} · Claiton Henrique Dotto Bau^{2,3,4,5,6} 

Received: 22 July 2022 / Accepted: 29 November 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

The course of ADHD from childhood up to young adulthood has been characterized in several studies. However, little is known about the course of symptoms into middle age and beyond. This study aims to evaluate predictors of ADHD trajectories in midlife based on three assessments. The follow-up sample comprised 323 adults with ADHD, evaluated at baseline and seven and thirteen years later, from the average ages of 34 up to 47 years old. ADHD status at reassessments was used to characterize trajectories. Demographics, ADHD features, comorbidities, and polygenic scores for ADHD and genetically correlated psychiatric disorders were evaluated to predict ADHD trajectories. Study retention rate was 67% at T2 ($n = 216$) and 62% at T3 ($n = 199$). Data from patients evaluated three times showed that 68.8% coursed stable, 25.5% unstable, and 5.7% remission trajectory of ADHD. Women, individuals with more severe syndromes, higher frequency of comorbidities at reassessments, and genetic liability to depression present a higher probability of a stable trajectory. Our findings shed light on midlife ADHD trajectories and their gender, genomic and clinical correlates.

Keywords Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder · Adults · Clinical follow-up · Trajectories · PRS

Introduction

ADHD is usually described as a neurodevelopmental disorder with onset before puberty, affecting predominantly males, followed by either remission before adulthood or symptom persistence in a significant fraction of patients [1].

Eugenio Horacio Grevet, Cibele Edom Bandeira have contributed equally to this work.

✉ Claiton Henrique Dotto Bau
claiton.bau@ufrgs.br

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

² Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³ Laboratory of Developmental Psychiatry, Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

⁴ ADHD Outpatient Program, Clinical Research Center, Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁵ Department of Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁶ Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁷ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle Children's Research Institute, Seattle, USA

⁸ Department of Physiology and Biophysics, Instituto de Ciências Biomédicas Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

However, not all of these assumptions were confirmed by longitudinal cohorts or by clinical studies in adult samples. In this regard, sex ratio differences tend to disappear with age [2, 3] and symptoms onset can occur in late adolescence or young adulthood [4], especially in women and individuals with higher intellectual quotients [5]. There is also growing evidence that a considerable proportion of affected individuals have fluctuating (unstable) trajectories similar to those observed in anxiety disorders [6, 7]

Most available data on the course of ADHD was obtained in clinical and population young cohorts. Longitudinal findings showed that ADHD severity in childhood is related to adulthood persistence [8–10]. Symptoms fluctuation was described in clinical cohorts followed up during childhood [11] and from childhood to young adulthood [7]. Most patients (more than 60%) from the Multimodal Treatment of ADHD (MTA) study presented unstable trajectories [7]. Symptoms' instability was also observed in population cohorts evaluating individuals from birth to adulthood [4, 12, 13]. Moffitt et al. (2015) cohort results showed that most individuals with ADHD in childhood had symptomatologic remission at adulthood assessments, but presented functional impairment compared to normative controls in adulthood assessments [12]. Latent trajectory analysis of ADHD symptoms of a Brazilian Birth Cohort showed that almost 80% of the adults with ADHD at the age of 22 had the onset of ADHD in childhood, despite intermittency of ADHD symptoms through childhood and adolescence [5].

Only two prospective clinical studies evaluated the course of ADHD symptoms of individuals diagnosed in adulthood, showing that attenuation and remission of symptoms can occur in around 30% of the patients [14–16]. However, since both studies had only two-point evaluation, they could not evaluate the possibility of instability in symptomatology. In Karam et al. [14, 15] study, both externalizing and internalizing comorbidities impacted symptom persistence, while a lower incidence of comorbidities was associated with remission of symptoms. As pointed out by Franke et al. (2018) review, the comorbidity profile in ADHD changes throughout the lifespan, and longitudinal studies are required to better understand the course and effects of these comorbidities [17]. Another point stressed by the authors is the lack of studies evaluating the genetic architecture underlying the lifespan trajectories of ADHD, especially comparing persisting vs. remitting forms of the disorder [17]. In this sense, Polygenic Risk Scores (PRS) were recently proposed as a relevant variable for ADHD persistence of symptoms throughout time [18, 19]. This study aims to evaluate clinical, demographic, and genomic predictors of ADHD trajectories through midlife and beyond. We hypothesize based on three-point evaluations that the course of ADHD in middle age could be not only characterized by remission but also by a fluctuating (unstable) course.

Material and methods

Sample

This is a prospective clinical follow-up study comprising 344 adults consecutively evaluated between 2003 and 2008 at the Adult Division of the ADHD Outpatient Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), the medical teaching hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Twenty-one individuals were excluded from follow-up since three of them did not confirm ADHD diagnosis and eighteen had kinship/consanguinity with other cases in the sample, either confirmed by genomic data or reported by the participants. The final followed-up sample consisted of 323 individuals (Fig. 1). Subjects were reassessed between 2010 and 2013 (T2) and between 2017 and 2020 (T3) and their personal report on symptoms and impairment was used to evaluate the presence of ADHD and psychiatric status.

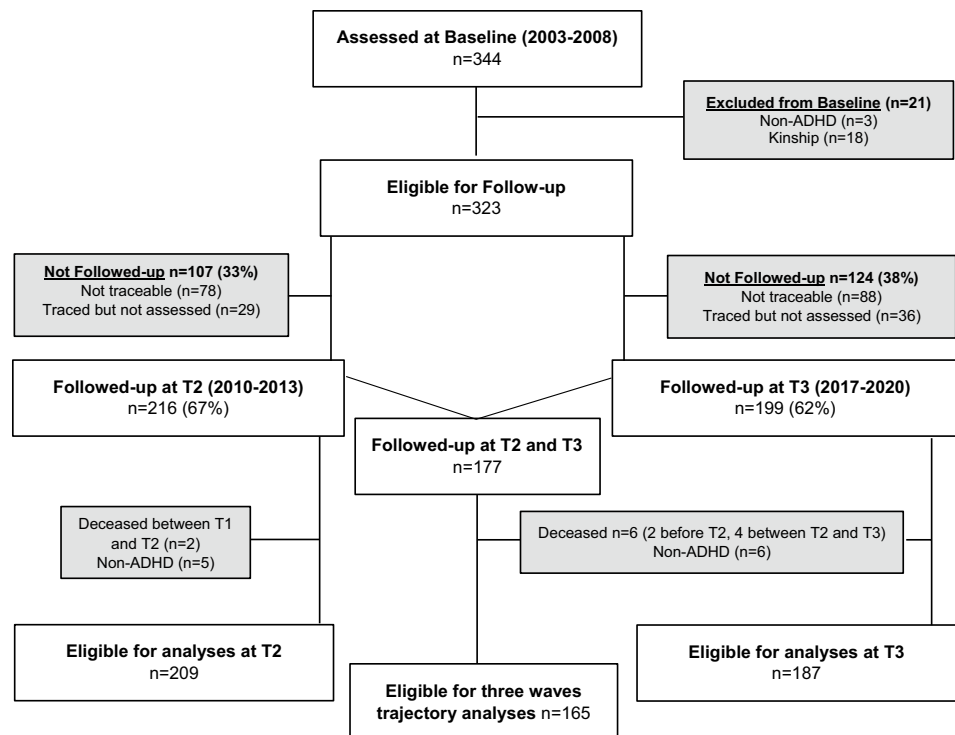
All subjects included are white Brazilians of predominantly European descent, aged 18 years or older, and presenting full diagnostic DSM-IV ADHD criteria [20], both current and during childhood (retrospectively collected). Exclusion criteria were: (a) evidence of clinically significant neurological disease (e.g., delirium, dementia, epilepsy, head trauma), (b) current or past diagnosis of psychosis, and (c) estimated intelligence quotient (IQ) ≤ 70 . All procedures involving human subjects/patients were approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Project ID 2016–0600, IRB N^o: 0000921). Participants were fully informed of the study procedures and provided a signed consent form. This work was carried out following the Declaration of Helsinki.

Baseline assessment (T1)

All diagnoses followed a three-step procedure consisting of (1) a clinical interview with the patient, (2) semi-structured interviews and collateral information when available to confirm a formal diagnosis of ADHD and comorbidities [21–23], and (3) a clinical committee of experienced clinicians to reach a final diagnosis in dubious cases (EHG and CHDB) [24]. All interviewers were extensively trained psychiatrists in diagnosing and treating adults with ADHD, as well as in the application of the research protocol.

At baseline (2003–2008), ADHD diagnosis followed the DSM-IV criteria and was operationalized using the Portuguese version of the K-SADS-E through a direct interview with the patient [22], adapted to better fit with the adult ADHD phenotype [25]. To be included in the

Fig. 1 Cohort Flowchart



study, subjects needed to fulfill DSM-IV criteria except for the age of onset, which was extended to the age of twelve even before the DSM-5 criteria had emerged [26, 27]. The kappa coefficients of inter-rater reliability to diagnose the presence of ADHD in childhood and adulthood were calculated in the baseline sample using the K-SADS-E and were higher than 0.9, as previously reported [25].

Impairment (DSM-IV and DSM-5 criterion D) was assessed through specific questions from the K-SADS-E (evaluated by the clinician) asking the patient if symptoms of the disorder interfere with or reduce the quality of social, academic, or occupational functioning. Additionally, we used the self-reported problem-areas section from the Barkley Adult ADHD Rating Scale-IV (BAARS-IV), which addresses the impairment due to current symptoms of ADHD in different areas of patients' life [28]. This is a Likert scale that assesses impairment caused by ADHD symptoms in ten different areas (work, academic, home, daily responsibilities, social life, community, personal relationships, finances, driving, and leisure) for which patients can choose four possible answers (0 = never or rarely, 1 = sometimes, 2 = often, or 3 = very often). We also used the BAARS-IV question on the onset of impairment due to ADHD symptoms to estimate the onset of the disorder.

The diagnosis of oppositional defiant disorder (ODD) was performed using the ODD diagnostic section from K-SADS-E [22], while conduct disorder (CD) and antisocial personality disorder (ASPD) were diagnosed using the correspondent section of the Mini-International Neuropsychiatric

Interview (M.I.N.I.) [23]. Other psychiatric disorders were evaluated using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) [21].

The severity of ADHD and ODD symptoms was assessed by the Swanson, Nolan and Pelham (SNAP-IV) Rating Scale [29] adapted to adulthood. This is a Likert scale that includes specific questions for each symptom described in the ADHD and ODD DSM-IV diagnostic criteria and scored from 0 to 3 as follows: 0 = not at all, 1 = just a little, 2 = quite a bit, and 3 = very much. Total scores for ADHD and ODD are calculated by summing the scores of each item and dividing by the number of items contained in each diagnostic criteria (9 items of inattention and 9 items of hyperactivity/impulsivity for ADHD, and 8 items for ODD).

The sociodemographic protocol included the assessment of educational attainment data (comparable with the International Standard Classification of Education—ISCED), medical history, and social problems of the participants. Socioeconomic status was scored according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics census protocol [30]. Temperament profiles of Novelty seeking, Harm avoidance, Reward dependence, and Persistence were assessed with the Temperament and Character Inventory [31]. The Intelligence Quotient (IQ) was calculated based on the mean of vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised [32] (WAIS-R). When patients were already taking medication before baseline assessment (21 patients, 6.5%), ADHD symptoms were evaluated in a washout period before undergoing the WAIS-R test.

All patients with confirmed ADHD diagnosis were invited to participate in a naturalistic pharmacological study with immediate-release methylphenidate (IR-MPH), initiated after the baseline assessment. IR-MPH was used since it is freely available in the Brazilian public healthcare system. Treatment protocol followed Brazilian [33] and international [34] treatment guidelines for ADHD. Patients who were accepted to participate were treated until reaching stabilization from comorbidities and ADHD symptomatology. In the short-term protocol, patients were considered “completers” if they reached at least 30 days of treatment. Among the completers, treatment response was evaluated based on the patient’s self-perception of symptoms by SNAP-IV, and on the psychiatrist’s judgment by the clinical global impression-improvement (CGI-I) scale. After 6 months of treatment, patients were referred to the available healthcare system (public or private according to patients’ health insurance). A full description of the protocol and results regarding the number of completers, responders, and the final mean IR-MPH dose at baseline can be found in [35, 36].

Second follow-up assessment (T2)

The first reevaluation occurred between September 2010 and September 2013 and is described in [14]. From the original 323 patients at baseline, a total of 216 (67%) patients or a family member were located (Fig. 1). Of those, two patients had died (0.9%) between baseline and T2. The remaining 214 agreed to participate and underwent a full clinical reevaluation.

Clinical assessments were conducted by trained psychiatrists in face-to-face interviews, following the same procedures used at baseline. When patients were unable to attend a hospital visit, full interviews were conducted via telephone or videoconference. Data on adherence to pharmacological treatment were also collected through specific adherence questionnaires. All psychiatric diagnoses followed the DSM-IV criteria.

We carried out a reanalysis of the ADHD diagnostic status at T2 by using the DSM-5 instead of the DSM-IV criteria. In this reanalysis, we also excluded five patients since their ADHD symptoms at follow-up were considered better explained by other psychiatric disorders (three patients due to mood disorders, one due to dementia, and one due to malingering, (Fig. 1). The mean time between baseline and T2 was 7.28 (SD = 1.53), ranging from 4 to 10.5 years. From the 209 patients included in T2, 43% were women and the mean age of the group was 41.92 (SD = 10.82) years. Furthermore, a burden index at reassessment was calculated by scoring either if the patient had lost their job, lost income, or had divorced between baseline and T2.

Third follow-up assessment (T3)

The third assessment was conducted between March 2017 and December 2020. Procedures used to reach patients and the research protocol applied were similar to the ones used in T2 evaluations (see [14]). Briefly, patients were invited to participate by three different forms: (1) direct phone calls; (2) contact via social media or email; (3) letters sent to the patient’s address by regular mail. Reevaluation interviews took around two hours to gather data on socio-demographics, educational attainment, current ADHD status, ADHD symptom severity, impairment due to ADHD evaluation, incident comorbidities, and treatment adherence. All diagnostic procedures were conducted following the DSM-5 diagnostic criteria [37]. The burden index score was also considered for the interval between T2 and T3.

Cross-sectional definitions of full ADHD syndrome, subthreshold syndrome, and ADHD remission at T2 and at T3

Full ADHD syndrome was considered at T2 or T3 if the patient fulfilled the DSM-5 ADHD criteria for adults (presence of at least five out of nine pervasive and impairing symptoms of inattention and/or hyperactivity/impulsivity in the last six months). ADHD remission was considered in individuals presenting three or less symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity and lacking impairment criterion. Remission status was given only if patients’ impairment score in the self-reported problem-areas section from Barkley Adult ADHD Rating Scale-IV (BAARS-IV) was within the range of the scores of a normative control group assessed by our research team with the same instruments. These criteria are similar to the ones proposed by [7]. Subthreshold syndrome was considered in the remaining cases presenting attenuation of symptoms or impairment below DSM-5 ADHD criteria thresholds. Patients using stimulants in the last 30 days and mentioning attenuation or remission of symptoms/impairment were excluded from trajectory analysis since the severity of their symptomatology could be attributable to medication effect.

Trajectories of ADHD after thirteen years of follow-up

Data from subjects who underwent baseline, T2, and T3 evaluations were used to determine persistent (stable or unstable) and remission trajectories. A stable trajectory was defined if individuals presented full ADHD diagnostic criteria in the three assessment points. Remission trajectory was considered when patients presented ADHD remission at both T2 and T3. The remaining trajectories found (ADHD diagnosis at baseline, remission at T2, and recurrence of

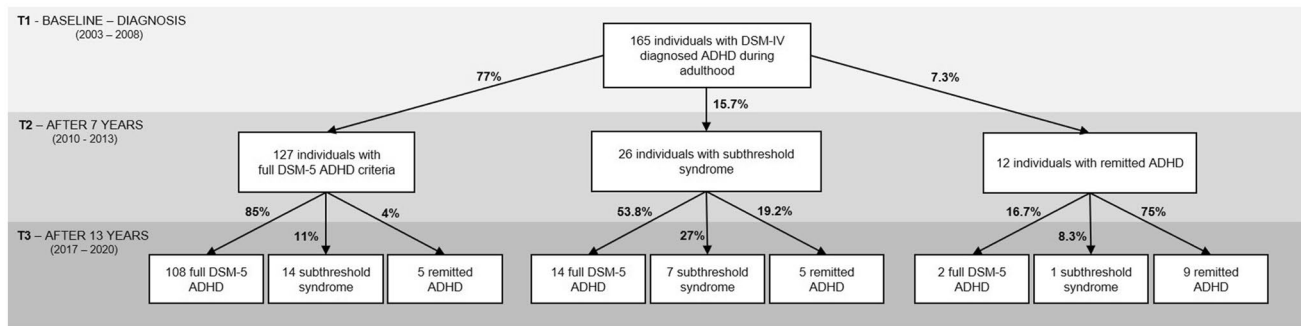


Fig. 2 ADHD trajectories from the 157 individuals included in the analyses

diagnosis at T3, for example) (Fig. 2) were classified as unstable.

DNA extraction and genotyping

DNA was collected at baseline, extracted from peripheral blood and genotyped on the Infinium PsychArray-24 Bead-Chip platform (Illumina, San Diego, CA, USA) at the Broad Institute of MIT and Harvard (Cambridge, MA, USA). Pre-imputation Quality Control (QC), principal component (PC) analyses, and imputation were conducted using the Rapid Imputation and COmputational PIpeLIne (RICOPILI) for GWAS [38] following the default parameters. Imputed genotypes were obtained from the European population of the 1,000 Genomes Project Phase 1 version 3 build 37 (GRCh37—hg19) reference panel. Post-imputation QC was performed with the following filters: info score ≥ 0.8 , minor allele frequency $> 5\%$, call rate $> 95\%$, and Hardy–Weinberg equilibrium test with $P > 1e-06$. The resulting dataset comprised 3,518,731 variants.

Statistical analyses

The attrition analysis was performed by comparing baseline demographics, IQ, temperament, lifetime comorbidities, and short-term treatment outcomes between followed-up patients and the attrition group by logistic regression. We used a multinomial regression model to evaluate the role of demographic and incident clinical factors on partial (subthreshold) or full remission at T2 and at T3, with full ADHD as the reference category. The categories were considered regarding the cross-sectional ADHD status at each follow-up assessment. Due to the low frequency of some incident comorbidities in the last six months prior to T2 or T3 evaluations (see Table 1), we grouped the current psychiatric comorbidities according to the internalizing and externalizing model [39, 40]. Individuals were classified as presenting externalizing comorbidities if they had a current diagnosis of ODD, CD, ASPD, or substance use

disorders (SUD), including alcohol, medication misuse, and illicit drugs at T2 and/or T3. We considered as internalizing disorders current mood disorders (current depressive episode of both unipolar and bipolar depression, and manic and hypomanic episodes), current anxiety disorders (panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive–compulsive disorder, simple phobia, and general anxiety disorder), and eating disorders (anorexia, bulimia, and binge eating disorder) at T2 and/or T3.

The analyses of baseline factors associated with the trajectories were carried out with data from patients completing the three waves of evaluations. In this analysis, patients under stimulants use in the last 30 days referring to attenuation or remission of the symptoms/impairment were not considered, since the severity of their symptomatology could be attributable to medication effects. We used LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) binomial regression to avoid both highly restrictive results and highly saturated models provided by multiple regressions [41] for the comparison of baseline demographics, IQ, temperament, lifetime comorbidities and treatment outcomes predicting stable or unstable trajectories. Remission trajectory was not considered due to its low frequency. The binomial LASSO was implemented using the glmnet R package v. 4.1–1 [42].

PRS analyses were performed on a subset of individuals with genomic data and at least two assessments ($n = 171$). Similar to the regression analyses of clinical factors associated with ADHD trajectories, cases of self-referring remitted symptoms while under stimulant usage were excluded. ADHD GWAS summary statistics comprising 6,774,224 variants and 225,534 individuals [43] were used as a discovery sample for PRSs calculation. We also calculated PRS for psychiatric phenotypes genetically correlated with ADHD (depression, bipolar disorder, schizophrenia) [44]. The discovery samples were composed of 500,199 subjects and 8,483,301 variants for depression [45], 413,466 individuals and 7,585,077 variants for bipolar disorder [46], and 161,405 individuals and 7,068,183 variants for schizophrenia [47]. PRSs were generated using the PRSice-2 software

[48] and they were weighted based on the additive scale effect of each marker included. Scores were calculated by the clumping and thresholding method. The clumping was performed with PRSice default parameters ($r^2 > 0.1$ within a 250-kb window) with an external reference panel (1000 genomes for the European population) to provide linkage disequilibrium estimations. The thresholds tested were $5e-06$, 0.05, 0.5, and 1. Individual scores were calculated as z-values by standardizing the effect sizes. All PRSs analyses were adjusted by sex, age, and the first five PCs, and multiple testing correction was applied using Bonferroni (4 thresholds \times 4 outcomes = 16 tests).

Results

Analyses of attrition

From the 323 individuals with ADHD assessed at baseline, 199 were reevaluated thirteen years after baseline (at T3), reaching a retention rate of 62% (see Fig. 1). Among the 124 subjects not followed, 88 (71%) were not traceable, and 36 (29%) were traced but denied participation in the study. Six deaths (3%) occurred during follow-up in individuals with ages between 47 and 72 years, two of them between baseline and T2 and four between T2 and T3. A total of 193 individuals underwent full clinical evaluation at T3. Six individuals initially diagnosed with ADHD at baseline were excluded by the research team at follow-up since their symptoms were considered as better explained by other psychiatric disorders (five patients described at the second follow-up assessment plus one patient not traced at T2, but excluded from T3 analyses due to ADHD symptoms better explained by bipolar disorder) resulting in a final T3 sample of 187 (Fig. 1). The average time between the T3 and T2 was 5.73 (SD = 1.36) years, ranging from 3.5 to 9.9 years. The mean time between T3 and T1 assessments was 13.2 (SD = 2.05) years, ranging from 9.5 to 18.8 years.

Individuals evaluated at T3 did not differ from those not followed in terms of psychiatric medications or methylphenidate (MPH) use before baseline assessment, demographic, ADHD severity and comorbidity profile at baseline, and rates of completion, dropout, attrition, or MPH response at baseline. The only difference was a slightly higher total IQ observed in followed-up individuals (103.62 [SD = 7.81] vs 99.73 [SD = 7.77]; $p < 0.001$; 1.07 [1.03–1.10]) (see Supplementary Table 1). Likewise, patients with three evaluations (the ones who gave information on ADHD trajectories, $n = 157$), only differed from patients with two ($n = 62$) or one ($n = 84$) evaluation in regard to total IQ (103.85 [SD = 8.24] vs 100.48 [SD = 7.56]; $p < 0.001$; 1.03 [1.01–1.05]).

Baseline predictors of ADHD status at T2 and at T3

Analysis of baseline predictors on cross-sectional ADHD status at T2 ($n = 209$) and at T3 ($n = 187$) was performed using data from patients with both two and three evaluations, instead of requiring three evaluations as for the trajectory description (see Fig. 1). By applying the DSM-5 criteria in the second wave, 161 (77%) of the 209 patients assessed maintained a full diagnosis, 32 (15.3%) presented a subthreshold ADHD syndrome, and 7.7% ($n = 16$) ADHD remission. Sociodemographic and clinical characterization at T2 is described in Table 1. Lower frequency of current externalizing comorbidities was associated with subthreshold ADHD, while lower frequencies of externalizing or internalizing comorbidities at the time of re-evaluations with ADHD remission (Table 1).

At the third assessment, the mean age of the 187 individuals included was 47.4 (SD = 10.46) years, ranging from 29 to 73 years, and 98 (52.4%) of them were female. Regarding ADHD status at T3, 142 (75.9%) presented a full syndrome, 26 (13.9%) presented a subthreshold one and 19 (10.2%) remission. Sociodemographic and clinical characterization at T3 is described in Table 1. Sex, age, life's burden, and use of stimulants at T3 were not associated with cross-sectional ADHD status on the third wave. Individuals who remitted presented a lower frequency of current internalizing or externalizing comorbidities than individuals with full ADHD (Table 1).

Stable, unstable, and remission trajectories analyses

One hundred and sixty-five (51%) individuals had three evaluations. From those, eight patients self-referring ADHD attenuation or remission were excluded from analyses since they used stimulants in the month prior to follow-up evaluation. From the remaining 157 patients eligible for trajectory analysis, 108 (68.8%) presented stable, 40 (25.5%) unstable, and 9 (5.7%) remission ADHD trajectories (Fig. 2).

The limited sample size of the remission group precluded its inclusion in the trajectories analyses. Comparison between stable vs. unstable ADHD trajectories showed that instability was more frequently observed in men, in those with fewer inattention and Oppositional Defiant Disorder (ODD) symptoms, and lower impairment scores at baseline (see Table 2).

ADHD trajectories according to sex and current comorbidities at the time of assessment

Considering the significant effects of the female sex (baseline factor associated with the trajectories) and current comorbidities (predictors of ADHD status at T2 and at T3),

Table 1 Multinomial analysis of current demographic and clinical factors associated with cross-sectional ADHD status^a

	Assessed at T2 (<i>n</i> = 209)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) for subthreshold syndrome at T2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) for ADHD remission at T2	Assessed at T3 (<i>n</i> = 187)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) for subthreshold syndrome at T3	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>) for ADHD remission at T3
	<i>n</i> (%)			<i>n</i> (%)		
Pattern of ADHD						
Full ADHD	161 (77)	n.a	n.a	142 (75.9)	n.a	n.a
Subthreshold	32 (15.3)	n.a	n.a	26 (13.9)	n.a	n.a
Remission	16 (7.7)	n.a	n.a	19 (10.2)	n.a	n.a
Sociodemographic						
Females	111 (53.1)	1.92 (0.85–4.30)	0.96 (0.32–2.94)	98 (52.4)	2.12 (0.84–5.39)	1.81 (0.62–5.31)
Age at reassessment (mean and SD)	41.92 (10.82)	1.02 (0.98–1.06)	1.02 (0.97–1.07)	47.39 (10.46)	0.99 (0.95–1.04)	0.97 (0.92–1.02)
Burden ^b (mean and SD)	-0.53 (1.14)	1.06 (0.74–1.53)	0.80 (0.49–1.31)	0.04 (1.29)	1.37 (0.91–2.06)	1.25 (0.77–2.01)
Current stimulant use	46 (22.0)	1.86 (0.65–5.28)	2.51 (0.53–12.00)	37 (19.8)	2.65 (0.72–9.79)	3.42 (0.70–16.64)
Last six-month comorbidities						
Internalizing comorbidities ^c	117 (56.0)	1.02 (0.45–2.28)	0.29 (0.09–1.01)	86 (46.0)	0.47 (0.18–1.22)	0.22 (0.06–0.83)
Externalizing comorbidities ^d	82 (39.2)	0.39 (0.16–0.94)	0.10 (0.01–0.77)	60 (32.1)	0.74 (0.28–1.95)	0.11 (0.01–0.87)

^aFull ADHD group as reference category

^bBurden index was calculated by considering patients who lost their jobs, lowering their income, and divorced between assessment (T1 vs. T2 and T2 vs. T3)

^cInternalizing disorders were considered when current mood disorder or anxiety disorders were present

^dExternalizing disorders when current SUD, ODD, CD or ASPD were present.

Significant results are in bold

these factors were further explored. A continuum of relative representation of the stable trajectory according to these factors and the combination of such characteristics can be observed in Table 3. The stable trajectory rates varied from 89.2% in women with current comorbidities at both evaluations to 35.3% in men without current comorbidities at T2 and T3. The effects of current comorbidities seem to be more relevant to the stable trajectory than sex. In a subsample with subjects presenting comorbidities at T2 and at T3, the frequency of stable trajectory was 84.1%, while the same trajectory presented a frequency of 77.6% in the women subsample.

PRS results

PRS analyses were performed using a target sample of 171 individuals (127 had a stable and 44 had an unstable trajectory). In the stable trajectory group, 45.7% were men, and the mean age in the last assessment was 46.04 (SD = 10.39) years. In the unstable trajectory group, 59.1% were men, and the mean age was 42.77 (SD = 11.59) years. The polygenic load for depression increases the risk of a stable trajectory of ADHD compared to the unstable group at the P-threshold of 0.05 ($R^2 = 0.199$, $\beta = 0.622$, $p = 0.003$, $p_{\text{Bonferroni}} = 0.048$).

There were no significant differences observed for ADHD, Bipolar Disorder and Schizophrenia PRS (the results from all the thresholds tested are presented in Supplementary Table 2).

Discussion

The trajectories of adult ADHD after 13 years of follow-up with three waves of the assessment revealed stable persistence of the disorder in approximately 70% of the cohort. The stable trajectory occurred especially among women and subjects with current internalizing and externalizing comorbidities at the time of re-evaluations. Unstable trajectory of symptoms and full remission occurred in the remaining 30% of the individuals, mostly men without comorbidities. Therefore, our findings contradict common clinical impressions where an unstable pattern of ADHD symptoms would be associated or caused by the presence of mood or anxiety disorder [6, 7]. Furthermore, depression PRS was higher in the stable group, showing an influence of correlated genetic backgrounds in the ADHD trajectories. Our results also differed from the characterization available from follow-up studies of children and adolescents, in which only 11%

Table 2 LASSO Regression for baseline features associated with stable and unstable trajectories ($n = 157$)

	Stable ADHD $n = 108$ (68.8%)	Unstable ADHD $n = 40$ (25.5%)	Remission ^a $n = 9$ (5.7%)	Total $n = 157$	Multivariate OR (95% CI) ^b
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sociodemographic					
Sex (male)	42 (38.9)	25 (62.5)	5 (55.6)	72 (45.9)	2.52 (1.09–5.85)
Marital status (single)	58 (53.7)	27 (67.5)	7 (77.7)	92 (58.6)	–
Employed (yes)	96 (88.9)	37 (92.5)	9 (100)	142 (90.4)	–
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age	34.63 (10.04)	32.18 (11.09)	36.11 (12.98)	34.09 (10.49)	
Years of schooling	13.75 (2.60)	13.60 (2.82)	14.67 (4.00)	13.76 (2.74)	
Personal income ^c	4.76 (5.70)	3.90 (5.56)	3.83 (1.80)	4.49 (5.51)	0.93 (0.85–1.01)
Personality traits					
Novelty seeking	24.35 (6.20)	24.25 (5.75)	21.33 (3.64)	24.15 (5.98)	–
Harm avoidance	21.38 (6.62)	18.60 (7.28)	18.67 (3.87)	20.51 (6.76)	–
Reward dependence	15.11 (4.30)	15.30 (3.90)	16.22 (4.55)	15.22 (4.20)	–
Persistence	4.22 (1.90)	4.30 (2.05)	4.56 (1.67)	4.26 (1.92)	–
Cognitive performance					
WAIS IQ	103.36 (7.79)	105.03 (8.75)	104.56 (11.31)	103.85 (8.24)	–
ADHD features					
Inattention symptoms ^d	7.77 (1.22)	6.82 (1.45)	6.67 (1.73)	7.46 (1.38)	0.60 (0.42–0.84)
Hyper/imp symptoms ^d	5.86 (2.63)	5.08 (2.45)	3.22 (2.68)	5.51 (2.66)	–
ODD symptoms ^d	3.42 (2.10)	2.45 (1.97)	1.56 (1.33)	3.06 (2.10)	0.84 (0.67–1.04)
Impairment ^e	1.86 (0.53)	1.52 (0.53)	1.52 (0.30)	1.76 (0.54)	0.60 (0.25–1.46)
Age of onset	7.51 (3.27)	7.43 (2.82)	9.00 (5.43)	7.57 (3.31)	–
	n (%)	n (%)	n (%)		
Lifetime comorbidities					
Major depression	49 (45.4)	12 (30.0)	1 (11.1)	62 (39.5)	–
Bipolar disorder	17 (15.7)	4 (10.0)	1 (11.1)	22 (14.0)	–
Panic disorder	9 (8.3)	2 (5.0)	0 (0)	11 (7.0)	–
Social phobia	23 (21.3)	5 (12.5)	0 (0)	28 (17.8)	–
Generalized anxiety disorder	26 (24.1)	6 (15.0)	1 (11.1)	33 (21.0)	–
Eating disorders	11 (10.2)	3 (7.5)	0 (0)	14 (8.9)	–
Substance use disorder	18 (16.7)	5 (12.5)	2 (22.2)	25 (15.9)	–
Tobacco use disorder	48 (44.4)	15 (37.5)	3 (33.3)	66 (42.0)	–
Treatment outcomes					
Completion ^f	56 (56.6)	23 (62.2)	5 (83.3)	84 (59.2)	–
Response	39 (69.6)	17 (73.9)	5 (100)	61 (72.6)	–

^aRemission considered when individuals presented remission of symptoms in both T2 and T3 and not having used stimulant at T2 or T3

^bDue to the low prevalence of the remitter trajectory, comparisons were made between stable vs. unstable

^cin minimal wages/month

^dNumber of ADHD and ODD symptoms rated by the clinician through KSAD-E

^eImpairment measured by Barkley Self-reported Problem Areas

^fTreatment completion was considered if patients remained at least 30 days in the short-term protocol

In bold are the significant Odds Ratio and their confidence interval

present a stable pattern of persistence and 64% showed an unstable pattern of persistence [7]. Full remission of the disorder was rare (5.7%), similar to the findings seen in children [7].

While examining the possible reasons for the remarkably different representation of each possible trajectory at different life periods, some factors emerged. The pattern shown in the study of Sibley et al. (2022) is different from

Table 3 Frequency of stable persistent trajectory (from highest to lowest) according to sex and/or presence of current comorbidities at T2 and/or T3

Combination categories ^b	Stable ADHD <i>n</i> (%)	Unstable ADHD ^a <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (100%)
Women with current comorbidity at T2 and T3	33 (89.2)	4 (10.8)	37
Women with current comorbidity at T2 or T3 ^c	58 (84.1)	11 (15.9)	69
Presence of current comorbidity at T2 and T3 ^c	58 (84.1)	11 (15.9)	69
Men with current comorbidity at T2 and T3	25 (78.1)	7 (21.9)	32
Women	66 (77.6)	19 (22.4)	85
Current comorbidity at T2 or T3	94 (75.8)	30 (24.2)	124
Total sample	108 (68.8)	49 (31.2)	157
Men with current comorbidity at T2 or T3	36 (65.5)	19 (34.5)	55
Men	42 (58.3)	30 (41.7)	72
Women without current comorbidity at T2 and T3	8 (50)	8 (50)	16
Absence of current comorbidity at T2 and T3	14 (42.4)	19 (57.6)	33
Men without current comorbidity at T2 and T3	6 (35.3)	11 (64.7)	17

^aUnstable and remission categories were combined due to the small sample size in some cells

^bCategories were ranked according to the persistent trajectory rates. When sex is not specified, the subsample includes men and women

^cSubjects in the two groups represent different sets of individuals despite having the same sample size

our results, in which persistence into adulthood with symptom stability was seen in only 10.8% of their sample [7]. Sampling differences, mainly comorbidities development, that tend to manifest in older ages and sex ratio might be responsible for higher symptom stability in adults in middle age [49]. The fact that the Sibley et al. (2022) study evaluated eight-time points [7] could make it more prone to detect syndrome instabilities than our three-assessment methodology. However, a secondary analysis of their data (MH. Sibley, personal communication) with three points (baseline, eight, and twelve years) of evaluation to simulate our analysis revealed a stability rate of 29.8%. This rate is still lower than the observed in the middle-aged adult data presented here (68.8%), which suggests that other aspects, such as the developmental period (completed brain maturation after adolescence and young adulthood) and sample characteristics, are probably relevant. These findings would be also in agreement with the evidence that other traits (e.g. personality) tend to be more stable during adulthood [50].

Considering that our follow-up is a typical naturalistic study, stability rates can also be influenced by factors such as medication treatment. However, patients' medication status (current and past) was not associated with attrition rates, individual ADHD cross-sectional diagnosis at T2 and at T3, or trajectory types in our analyses. Among sample characteristics, sex and comorbidities seem to have an important role. A secondary analysis of our data showed that 34.7% of the males in our sample present an unstable pattern as opposed to only 17.6% of the females. Considering both sex and the presence of comorbidities, males without current comorbidities at T2 and T3 had a stable persistence rate of 35.3%, while this rate moves to 89.2% in women with current comorbidities at

T2 and T3. In the 1993 Pelotas Birth Cohort, we described in individuals followed up from childhood to young adulthood that the persistence of ADHD was more common in men, despite oscillation in symptom patterns throughout time [5]. In the same study, we described a late and ascending trajectory of symptoms occurring in late adolescence and early adulthood, mostly in women and in individuals with higher IQ. These findings, in conjunction with children cohort findings [11, 51, 52], support that in early adulthood different groups of ADHD converge. Therefore, persistent, subthreshold, and remitter individuals from adolescence (mostly males), and late-onset ADHD (mostly females) and individuals with higher IQs (masked or prostrated ADHD) might constitute the broad adult ADHD phenotype.

The development and onset of comorbidities in adults is another important issue. In our study, current internalizing and externalizing disorders at the time of reassessment were associated with stable persistence. Indeed, comorbidities were also associated with the persistence of ADHD in follow-up studies from young childhood to puberty [11] and from childhood to adolescence and adulthood [4]. The co-occurrence of CD, ODD, anxiety, or depression seems to be determinant to the persistence of childhood ADHD, while the instability of the syndrome was associated with the absence of co-occurring comorbidities [6]. Furthermore, ADHD severity at baseline is another cardinal factor to understand the stable persistence of the disorder through time. This factor was found to be associated with ADHD persistence in two additional cohorts as well [13, 16].

The same cohorts' sample composition mentioned above may apply to PRS effects. Therefore, we could not replicate previous associations between ADHD-PRS and the stable

persistence of symptoms through development [18, 19]. It is important to mention that these two previous associations were longitudinal studies following children until adolescence, different from our middle-age follow-up. Furthermore, our target sample is composed only by cases, distinctively from the ADHD GWAS discovery sample, composed of cohorts. The variation in ADHD PRS in these subjects could be very limited since they are actually “persistents” from childhood in most of the cases, but with two different patterns of persistence into adulthood: a predominant group with a stable persistence and another presenting an unstable pattern. Thus, we might not necessarily expect differences in ADHD PRS or would need a much larger sample to be able to detect any differences, if they exist. On the other hand, the association observed for the depression PRS reinforces the clinical findings suggesting a role of comorbidities on ADHD trajectories. It is noteworthy that the discovery data for depression had the largest sample size among the four discovery samples used to derive the PRS [45]. We cannot rule out the possibility that this association was driven by the high frequency of depression in the stable group. In this case, depression PRS were related to stable ADHD not due to the disorder, but due to its comorbid Major Depressive Disorder, indicating an existing genetic liability to depression in this group. However, the high correlation between these two disorders prevents evaluating their effects separately.

Some limitations should be considered when analyzing the results of our study. A larger sample size would also allow for a more precise assessment of trajectories. We had an attrition rate of 33% at T2 and around 38% at T3 considering the original sample. However, these attrition rates were similar to those obtained in other clinical follow-ups assessing different psychiatric disorders in adults [53–55]. Furthermore, few baseline factors differed between the followed-up individuals and the lost at follow-up individuals. Another point to be considered is that the requirement of three evaluation points reduced the original sample size. With this in mind, we verified in a secondary analysis if trajectories based on two evaluation points provided similar results. Indeed, from the 323 patients evaluated at baseline, 230 (71%) had at least two evaluation points. Among them, 159 (69%) presented a stable ADHD trajectory, while 71 (31%) had an attenuation of the disorder in at least one assessment point, with therefore a very similar profile as the strict three-points evaluation. Particular study characteristics (our sample is composed of subjects referred to an adult ADHD clinic, consequently, most of them had their diagnosis made during adulthood and followed throughout middle age) make the generalizability of our findings for other clinical or community settings uncertain. Our sample characteristics [14, 15] are similar to those described in a Swedish clinical follow-up [16]. Also, our sample is representative regarding

the sex ratio and prevalence of comorbidities observed in adults with ADHD diagnosed in the Pelotas Birth Cohort, a well-known community sample nearby Porto Alegre [3, 5], suggesting external validity of our results. Additional follow-up studies with three waves assessing subjects in middle adulthood are needed to confirm the patterns of unstable or stable trajectories described here.

In conclusion, the analysis of findings from a three-wave follow-up of individuals diagnosed during adulthood and followed through middle age suggest that: (1) after neurodevelopment is complete, full remission is a rare event, at least in the 13 years period; (2) considering individuals with stable persistence (68.8%) and those presenting unstable persistence (25.5%), we can reach a general adulthood persistence of 95%; and (3) women and individuals with comorbidities (as well as polygenic risk to depression) are more prone to present a stable syndromic pattern, while men and individuals with less ADHD symptoms, impairment, and comorbidities course through syndromic instability. Clinicians and researchers should be aware of the heterogeneity of trajectories observed to enhance diagnostic accuracy and the complex biological underpinnings present in the full spectrum of this complex category called ADHD.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01531-4>.

Acknowledgements We would like to acknowledge the contribution of the ADHD working group from iPSYCH, deCODE (Amgen) and the Psychiatric Genomics Consortium, for sharing their pre-published data (summary statistics from their latest GWAS).

Author contributions EHG: Conceptualization, Formal Analysis, Funding acquisition, Methodology, Resources, Supervision, Writing—Original Draft, Writing—Review and Editing. CEB: Conceptualization, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Writing—Original Draft, Writing—Review and Editing. ESV: Formal Analysis, Investigation, Methodology, Writing—Review and Editing. MEDAT: Investigation, Writing—Review and Editing. VB: Investigation, Writing—Review and Editing. GZ: Investigation, Writing—Review and Editing. SPT: Investigation, Writing—Review and Editing. FAP: Investigation, Writing—Review and Editing. CAIS: Investigation, Writing—Review and Editing. RGK: Methodology, Writing—Review and Editing. BSdS: Conceptualization, Methodology, Writing—Review and Editing. MHS: Conceptualization, Methodology, Writing—Review and Editing. LAR: Methodology, Resources, Writing—Review and Editing. RBC: Conceptualization, Investigation, Methodology, Writing—Review and Editing. DLR: Conceptualization, Methodology, Resources, Writing—Review and Editing. Claiton HDB: Conceptualization, Methodology, Resources, Writing—Original Draft, Writing—Review and Editing, Supervision, Funding acquisition.

Funding The author(s) received financial support from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (CHDB, grants number 476529/2012–3, 466722/2014–1, 424041/2016–2), (EHG, grant number 426905/2016–4), (DLR, grant number 431472/2018–1), from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES—Finance Code 001 and FIPE-HCPA 160600), from the São Paulo Research Foundation - FAPESP (grant number 05652-0/2020) and from the Fundação

de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (EHG, grant number PqG-19/2551-0001731-6), (CHDB, grant number PqG-19/2551-001668-9).

Availability of data and materials On request to the corresponding author.

Declarations

Conflict of interest The authors declare the following potential conflict of interest: Dr. Grevet was on the speaker's bureau for Novartis and Shire for three years. He also received travel awards (air tickets and hotel accommodations) for participating in two psychiatric meetings from Shire and Novartis. Luis Augusto Rohde has received grant or research support from, served as a consultant to, and served on the speakers' bureau of Aché, Bial, Medice, Novartis/Sandoz, Pfizer/Upjohn, and Shire/Takeda in the last three years. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Programs chaired by Dr. Rohde have received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last three years: Novartis/Sandoz and Shire/Takeda. Dr Rohde has received authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. Dr. Sibley has consulted with Takeda Pharmaceuticals, receives book royalties from Guilford Press, and receives research support from the National Institute of Health. All other authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Project ID 2016-0600, IRB N°: 0000921). All procedures were carried out following the Declaration of Helsinki.

Consent to participate Participants were fully informed of study procedures and provided a signed consent form.

References

- Thapar A, Cooper M, Rutter M (2017) Neurodevelopmental disorders. *Lancet. Psychiatry* 4:339–346. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30376-5)
- Kooij JJS, Buitelaar JK, van den Oord EJ et al (2005) Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35:817–827. <https://doi.org/10.1017/s003329170400337x>
- Vitola ES, Bau CHD, Salum GA et al (2017) Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. *Psychol Med* 47:744–754. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002853>
- Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L et al (2016) Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiat* 73:705–712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0383>
- Breda V, Rohde LA, Menezes AMB et al (2021) The neurodevelopmental nature of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Br J Psychiatry* 218:43–50. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.200>
- Lahey BB, Loeber R, Burke J et al (2002) Waxing and waning in concert: dynamic comorbidity of conduct disorder with other disruptive and emotional problems over 7 years among clinic-referred boys. *J Abnorm Psychol* 111:556–567. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.111.4.556>
- Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM et al (2022) Variable patterns of remission from ADHD in the multimodal treatment study of ADHD. *Am J Psychiatry* 179:142–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010032>
- Caye A, Spadini AV, Karam RG et al (2016) Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1151–1159. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0831-8>
- Kessler RC, Adler LA, Barkley R et al (2005) Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 57:1442–1451. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.001>
- Lara C, Fayyad J, de Graaf R et al (2009) Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the world health organization world mental health survey initiative. *Biol Psychiatry* 65:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.005>
- Lahey BB, Pelham WE, Loney J et al (2005) Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry* 62:896–902. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.896>
- Moffitt TE, Houts R, Asherson P et al (2015) Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 172:967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A et al (2016) Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiat* 73:713–720. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0465>
- Karam RG, Breda V, Picon FA et al (2015) Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7 year clinical follow-up study. *Psychol Med* 45:2045–2056. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003183>
- Karam RG, Rovaris DL, Breda V et al (2017) Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults. *Acta Psychiatr Scand* 136:210–219. <https://doi.org/10.1111/acps.12757>
- Edvinsson D, Ekselius L (2018) Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268:337–347. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0850-6>
- Franke B, Michelini G, Asherson P et al (2018) Live fast, die young? a review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol* 28:1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Riglin L, Collishaw S, Thapar AK et al (2016) Association of genetic risk variants with attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories in the general population. *JAMA Psychiat* 73:1285–1292. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2817>
- Agnew-Blais JC, Belsky DW, Caspi A et al (2021) Polygenic risk and the course of attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to young adulthood: findings from a nationally representative cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:1147–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.12.033>
- American Psychiatric Association (1994) DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association: Washington DC
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1998) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P), 1st ed. Biometrics Research. New York: Biometrics Research
- Mercadante MT, Asbarh F, Rosário MC, et al (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. São Paulo, PROTOC – Hospital das Clínicas da FMUSP

23. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20):22–33
24. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI et al (2006) 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* 256:311–319. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0639-5>
25. Grevet EH, Bau CHD, Salgado CAI et al (2005) Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307–310. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000200019>
26. Karam RG, Bau CHD, Salgado CAI et al (2009) Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res* 43:697–701. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.001>
27. Kieling C, Kieling RR, Rohde LA et al (2010) The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 167:14–16. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060796>
28. Barkley RA, Murphy KR (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook, 2nd edn. Guilford Press, New York, NY, US
29. Swanson JM (1992) School-based Assessments and Interventions for ADD Students. Publishing, K. C
30. IBGE (2002) Perfil dos Idosos Responsáveis pelos Domicílios no Brasil 2000. Estudos and Pesquisas. Informação Sociodemográfica e Socioeconômica 9
31. Cloninger RC, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD (1994) The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and Use. *Arch Gen Psychiatry* 50:975–990
32. Wechsler D (1981) WAIS-R - Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale: Revised. Psychological Corporation, Cleveland, OH
33. Mattos P, Palmini A, Salgado CA et al (2006) Brazilian consensus of specialists on the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 28(1):50–60
34. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L et al (2019) Updated European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56:14–34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
35. da Silva BS, Cupertino RB, Rovaris DL et al (2018) Exocytosis-related genes and response to methylphenidate treatment in adults with ADHD. *Mol Psychiatry* 23:1446–1452. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.90>
36. Victor MM, Rovaris DL, Salgado CAI et al (2014) Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study. *J Clin Psychopharmacol* 34:212–217. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000091>
37. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA
38. Lam M, Awasthi S, Watson HJ et al (2020) RICOPILI: rapid imputation for consortias pipeline. *Bioinformatics* 36:930–933. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz633>
39. Achenbach TM (2017) The need for evidence-based intake, progress, and outcomes assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26:1–3. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0926-2>
40. de Jonge P, Wardenaar KJ, Lim CCW et al (2018) The cross-national structure of mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 48:2073–2084. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003610>
41. Tibshirani R (1996) Regression shrinkage and selection via the lasso. *J Roy Stat Soc: Ser B (Methodol)* 58:267–288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>
42. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R (2010) Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw.* <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>
43. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al (2022) Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.02.14.22270780>
44. Anttila V, Bulik-Sullivan B et al (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science.* <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
45. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal regions. *Nat Neurosci* 22:343. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
46. Mullins N, Forstner AJ, O’Connell KS et al (2021) Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet* 53:817–829. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
47. Ripke S, Walters JT, O’Donovan MC, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2020) Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. Medrxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
48. Choi SW, O’Reilly PF (2019) PRSice-2: polygenic risk score software for biobank-scale data. *Gigascience.* <https://doi.org/10.1093/gigascience/giz082>
49. Solmi M, Radua J, Olivola M et al (2022) Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 27:281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
50. Wagner J, Lütke O, Robitzsch A (2019) Does personality become more stable with age? Disentangling state and trait effects for the big five across the life span using local structural equation modeling. *J Pers Soc Psychol* 116:666–680. <https://doi.org/10.1037/pspp000203>
51. Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36:159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
52. Lecendreau M, Konofal E, Cortese S, Faraone SV (2015) A 4 year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. *J Clin Psychiatry* 76:712–719. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09555>
53. Jäger M, Bottlender R, Strauss A, Möller H-J (2005) Fifteen-year follow-up of diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition depressive disorders: the prognostic significance of psychotic features. *Compr Psychiatry.* <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2005.02.001>
54. Penninx BWJH, Eikelenboom M, Giltay EJ et al (2021) Cohort profile of the longitudinal Netherlands study of depression and anxiety (NESDA) on etiology, course and consequences of depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 287:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.026>
55. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH et al (2011) Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Arch Gen Psychiatry* 68:827–837. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.37>

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Supplementary Table 1. Attrition analyses comparing baseline characteristics of followed-up and attrition individuals at T3 and of patients with three assessments to trajectory characterization vs. two or less assessments

	Attrition at T3 n=124 (38.4%)	Followed at T3 n=199 (61.6%)	<i>P</i>	Attrition from trajectory characterization ^a n=146 (48.2%)	Included in trajectory characterization ^a n=157 (51.8%)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sociodemographic						
Male sex	60 (48.4)	98 (49.2)	0.881	73 (50.0)	72 (45.9)	0.471
Marital status (single)	79 (63.7)	115 (57.8)	0.291	95 (65.1)	92 (58.6)	0.247
Employed (yes)	101 (81.5)	179 (89.9)	0.029	121 (82.9)	142 (90.4)	0.052
	mean (SD)	mean (SD)		mean (SD)	mean (SD)	
Age	33.3 (10.9)	34.7 (10.7)	0.249	32.9 (10.8)	34.1 (10.5)	0.324
Years of schooling	13.1 (2.8)	13.7 (2.7)	0.059	13.2 (2.7)	13.8 (2.7)	0.073
Personal income ^b	4.4 (9.9)	4.4 (5.3)	0.943	4.2 (9.2)	4.5 (5.5)	0.763
Personality traits						
Novelty seeking	24.0 (6.5)	24.3 (6.1)	0.707	24.5 (6.4)	24.2 (6.0)	0.674
Harm avoidance	20.3 (7.1)	20.3 (6.6)	0.931	20.1 (7.0)	20.5 (6.8)	0.612
Reward dependence	14.2 (4.2)	15.2 (4.1)	0.025	14.5 (4.1)	15.2 (4.2)	0.130
Persistence	4.3 (1.9)	4.2 (1.9)	0.584	4.3 (2.0)	4.3 (1.9)	0.929
Cognitive performance						
WAIS IQ	99.7 (7.8)	103.6 (7.8)	0.000033	100.5 (7.6)	103.9 (8.2)	0.00037
ADHD features						
Inattention symptoms ^c	7.6 (1.3)	7.4 (1.3)	0.307	7.5 (1.3)	7.5 (1.4)	0.719
Hyper/imp symptoms ^c	5.9 (2.5)	5.6 (2.6)	0.289	6.0 (2.4)	5.5 (2.7)	0.107
ODD symptoms ^c	3.4 (2.0)	3.0 (2.1)	0.139	3.3 (2.0)	3.1 (2.1)	0.327
Impairment ^d	1.7 (0.6)	1.8 (0.5)	0.645	1.7 (0.6)	1.8 (0.5)	0.932
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Lifetime comorbidities						
Major depression	51 (41.1)	81 (40.7)	0.940	61 (41.8)	62 (39.5)	0.685
Bipolar disorder	26 (21.0)	32 (16.1)	0.266	32 (21.9)	22 (14.0)	0.072
Panic disorder	7 (5.6)	14 (7.0)	0.217	7 (4.8)	11 (7.0)	0.416
Social phobia	26 (21.0)	36 (18.1)	0.523	30 (20.5)	28 (17.8)	0.549
Generalized anxiety disorder	23 (18.5)	41 (20.6)	0.652	29 (19.9)	33 (21.0)	0.803
Eating disorders	10 (8.1)	14 (7.0)	0.732	10 (6.8)	14 (8.9)	0.505
Substance use disorder	29 (23.4)	33 (16.6)	0.131	35 (24.0)	25 (15.9)	0.079
Tobacco use disorder	54 (43.5)	89 (44.7)	0.836	67 (45.9)	66 (42.0)	0.500
Treatment outcomes						
Completion ^e	55 (56.1)	105 (60.0)	0.533	64 (55.2)	84 (59.2)	0.520
Response	33 (61.1)	78 (74.3)	0.087	40 (63.5)	61 (72.6)	0.238

^aFrom the initial sample of 323, deceased individuals (n=6), “non-ADHD” (n=6) and cases with uncertain diagnosis due to use of stimulants (n=8) were excluded. From the remaining 303 individuals, cases with one or two assessments were included in the “Attrition” group (n=146), and cases fully followed, i.e., with three assessments, were classified as “Included in trajectory characterization” (n=157); ^bin minimal wages/month; ^cNumber of ADHD and ODD symptoms rated by the clinician through KSAD-E; ^dImpairment measured by Barkley Self-reported Problem Areas; ^eTreatment completion was considered if patients remained at least 30 days in the short-term protocol. Significant P-values after Bonferroni correction (0.05 / 25 tests = 0.002) are indicated in bold.

Supplementary Table 2. PRS analyses with the predefined P_T and the four outcomes.

	P_T	N SNPs	R^2	Beta	SE	p
ADHD	5e-06	133	0.136	-0.225	0.198	0.255
	0.05	14,698	0.126	-0.007	0.192	0.968
	0.5	57,504	0.127	-0.087	0.186	0.638
	1	75,471	0.127	-0.065	0.184	0.723
Depression	5e-06	225	0.141	0.311	0.224	0.166
	0.05	15,414	0.199	0.622	0.211	0.003^a
	0.5	57,695	0.179	0.564	0.223	0.012
	1	75,967	0.171	0.521	0.223	0.020
Bipolar Disorder	5e-06	227	0.126	-0.038	0.204	0.851
	0.05	15,887	0.156	0.443	0.231	0.055
	0.5	58,630	0.150	0.416	0.243	0.088
	1	76,546	0.151	0.433	0.247	0.079
Schizophrenia	5e-06	768	0.128	0.102	0.205	0.619
	0.05	19,698	0.145	0.324	0.210	0.122
	0.5	59,444	0.133	0.240	0.240	0.318
	1	75,316	0.136	0.270	0.239	0.258

P_T : P-value threshold; SE: standard error. R^2 refers to the PRSice full R^2 model (considering the covariates). Sex, age and the first five principal components were considered in all analyses as covariates. ^a $p_{\text{Bonferroni}} = 0.048$.



CAPÍTULO IV

*Exploring Neuroimaging Association
Scores in adulthood ADHD and middle-
age trajectories*

Em preparação



CAPÍTULO V

*Default Mode Network functional
connectivity in ADHD and its midlife
clinical trajectories*

Em preparação



CAPÍTULO VI

Discussão e Considerações Finais

O entendimento da complexidade clínica e biológica do TDAH em adultos tem evoluído muito nas últimas décadas. No entanto, ainda restam muitos desafios decorrentes da enorme heterogeneidade desse transtorno multifatorial. A genética e a neuroimagem são ferramentas úteis para ajudar a desvendar as bases biológicas do TDAH e do curso dos sintomas ao longo da vida. Na presente Tese, abordamos diferentes aspectos relacionados com a variabilidade do TDAH em adultos e das suas trajetórias clínicas.

Embora a psiquiatria ainda não conte com marcadores biológicos com validade clínica, a genômica e a neuroimagem vêm obtendo progressos significativos nessa direção. Na área da genética, a colaboração entre pesquisadores de diversos países culminou em grandes avanços na identificação de *loci* envolvidos no TDAH. Estudos secundários têm utilizado os dados de GWAS em diversas abordagens, como o cálculo do escore poligênico, que tem se mostrado tão importante e informativo quanto o próprio GWAS. Na neuroimagem, a formação de consórcios também permitiu a identificação de fatores cerebrais associados ao TDAH. A união das duas áreas em uma abordagem integrada é um passo necessário para avanços na compreensão do transtorno.

Além disso, é necessário investigar a relação desses fatores com as trajetórias do TDAH ao longo da vida, principalmente na meia idade. Grande parte do que sabemos sobre as trajetórias do TDAH é derivado de estudos acompanhando crianças, adolescentes e jovens adultos. Um dos resultados mais consistentes é o declínio dos sintomas de forma idade-dependente. No entanto, tais dados não são transponíveis para o entendimento do TDAH identificado na vida adulta.

Há apenas dois estudos de seguimento avaliando TDAH em adultos, sendo um deles conduzido pelo nosso grupo (Karam et al., 2015, 2017). Em ambos, o TDAH persistiu em 70% dos casos, e os 30% restantes apresentaram remissão total ou parcial dos sintomas e/ou do prejuízo associado. Como tais estudos se ativeram a apenas duas avaliações, não puderam avaliar uma eventual flutuação de sintomas. Ao acompanhar crianças até os 16 anos de idade, Sibley et al. (2022) observaram que essa trajetória de remissão e recorrência dos sintomas é a mais comum (64%). Na presente tese, são apresentados resultados da continuação do estudo de seguimento de Karam et al. (2015, 2017), sendo conduzida uma terceira avaliação clínica seis anos após a segunda avaliação (totalizando 13 anos de seguimento, divididos em uma avaliação inicial na vida adulta e duas de *follow-up*).

O padrão de flutuação dos sintomas previamente reportado para crianças e adolescentes também foi encontrado em adultos, e a remissão do transtorno seguiu estável em apenas 5% dos casos. Esses resultados indicam que as trajetórias mais frequentes do TDAH em adultos são a persistência estável do transtorno, observada em aproximadamente 70% dos casos, e a flutuação dos sintomas (25% dos casos). Também foi possível observar que a remissão completa e estável do TDAH em adultos é rara.

Entre aspectos clinicamente relevantes, destaca-se a observação de que mulheres, indivíduos com maior gravidade do TDAH na avaliação inicial e com mais comorbidades apresentaram persistência dos sintomas mais frequentemente. Esse achado reforça, por exemplo, a relevância do manejo clínico do TDAH em mulheres adultas, grupo que recebia uma atenção relativamente pequena. Isso porque, muitas vezes, o diagnóstico era dado prioritariamente a outras comorbidades, como depressão e ansiedade. Os resultados do nosso trabalho alinham essas informações, já que esse grupo de trajetória persistente é associado tanto com o sexo feminino como também com tais comorbidades.

Esses resultados também representaram uma evolução em relação a achados mais antigos do grupo envolvendo o papel da depressão na trajetória clínica do TDAH em adultos (Fischer et al., 2007). Isso traz à tona a visão transdiagnóstica da psiquiatria, e de como é relevante perceber o seu caráter multifacetado. Por fim, esses dados se alinham ao presente achado de escores poligênicos de depressão mais elevados em indivíduos com TDAH persistente. Em relação à trajetória flutuante, essa é ainda menos reconhecida clinicamente. O entendimento desse curso do TDAH é fundamental na orientação de pacientes e clínicos sobre a possibilidade do retorno ou exacerbação dos sintomas, como algo relativamente frequente na história clínica de homens que apresentaram uma eventual melhora clínica.

Um dado intrigante foi a ausência de associação entre o PGS de TDAH e as trajetórias. Considerando o tamanho amostral para análises envolvendo genômica, a falta de associação poderia ser simplesmente devida ao baixo poder estatístico. Os resultados positivos para o PGS de depressão suportam essa hipótese. Apesar da amostra alvo (o *follow-up* de TDAH descrito na presente Tese) ser a mesma para o cálculo dos PGSs de TDAH e de depressão, a amostra de “descoberta” do GWAS de depressão é maior, possui mais hits, e tem uma composição amostral mais similar à incluída na Tese - ou seja, composta exclusivamente de adultos.

Os resultados com o PGS de depressão indicam que tanto a genética quanto as comorbidades clínicas são importantes na determinação do curso dos sintomas do TDAH. Replicações em outras amostras, bem como esforços para aumentar a proporção de adultos em GWAS de TDAH, são extremamente necessários. Considerando que os aspectos cerebrais também são determinados, em parte, por variantes genéticas, o uso de abordagens como o cálculo de correlações genéticas entre TDAH e neuroimagem, seja ao longo de todo o genoma ou através de correlações locais, poderia fornecer mais informações importantes para “a montagem do quebra-cabeça”.

Nesse cenário, outra peça chave necessária para a compreensão do TDAH ao longo da vida é o esclarecimento da cadeia de eventos que levam às manifestações clínicas. Por exemplo, os aspectos cerebrais relacionados ao TDAH poderiam ser uma das causas de sua susceptibilidade ou consequência do transtorno. A relação entre as variantes genéticas e a manifestação fenotípica também não é necessariamente estática ao longo da vida. Tais sequências podem responder de maneira diferencial ao ambiente e variações hormonais, por exemplo através da regulação da expressão gênica e da metilação do DNA. Técnicas de randomização mendeliana e maiores estudos longitudinais de neuroimagem poderiam ajudar a esclarecer esse aspecto.

No artigo contido no capítulo IV, foi calculado um escore que é a soma ponderada dos aspectos cerebrais estruturais já associados ao TDAH, tal qual a soma ponderada dos *hits* em GWAS para o cálculo de PGS. Foi observado que esses escores de neuroimagem (NAS) não estavam correlacionados com PGS. Essa falta de associação poderia ser explicada pelos mesmos motivos mencionados para os resultados de PGS e trajetórias clínicas. Pode ser, também, que variantes genéticas e aspectos de neuroimagem influenciem na manifestação clínica do TDAH através de diferentes backgrounds genéticos. Os escores de neuroimagem, entretanto, foram significativamente associados com o TDAH. Assim, a relação da neuroimagem com o TDAH pode ser comparada à contribuição da genética no transtorno: multifatorial e em sua maioria com pequeno tamanho de efeito. De maneira geral, a natureza complexa dos achados ainda não revela marcadores biológicos clinicamente aplicáveis para o TDAH.

Considerando os resultados dos artigos dos capítulos IV e V, onde tanto medidas estruturais quanto a conectividade funcional dentro da DMN se mostraram associadas ao TDAH em adultos mas não às trajetórias, é possível sugerir que os aspectos cerebrais

poderiam ser mais estáveis ao longo da vida e refletir um “traço” do neurodesenvolvimento, enquanto as flutuações clínicas poderiam ser um “estado”.

Em uma análise preliminar exploratória, não incluída nos artigos que compõem a Tese, testamos possíveis correlações entre o NAS e a conectividade funcional do DMN. Observamos correlações significativas negativas entre a mesma modalidade do NAS associadas ao TDAH (área cortical) e a conectividade entre regiões do DMN, nas quais maiores escores estavam relacionados a menor conectividade funcional. Esses resultados pioneiros conectam então o papel da neuroimagem estrutural e funcional no TDAH e sugerem que tais aspectos são importantes na neurobiologia do transtorno em adultos, grupo pouco representado em estudos desse tipo.

Os dados da presente Tese contribuem com um tamanho amostral relativamente grande para neuroimagem, especialmente se tratando de uma amostra clínica de adultos. Apesar de levantar inúmeras novas questões, avaliamos fatores importantes para a compreensão da neurobiologia do TDAH. Dado a vasta complexidade e a abrangência das áreas abordadas na presente Tese (incluindo clínica e o curso do TDAH na vida adulta, genômica e neuroimagem), é difícil encontrar amostras comparáveis em termos de caracterização fenotípica. Isso dificulta a replicação dos nossos achados e até mesmo a inclusão de amostras adicionais que tenham dados sumarizados disponíveis. De qualquer forma, os resultados descritos na Tese desempenham um papel fundamental na construção do "quebra-cabeça" que visa desvendar a complexa figura do TDAH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams J, Faraone SV, Woodworth KY, et al (2018) Are Adult ADHD Patients Good Informants of Their Symptoms? A Qualitative Literature Review of Concordance Between Clinician and Self-Report ADHD Symptoms. *J Nerv Ment Dis* 206:739–743. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000870>
- Agnew-Blais JC, Belsky DW, Caspi A, et al (2021) Polygenic Risk and the Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder From Childhood to Young Adulthood: Findings From a Nationally Representative Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:1147–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.12.033>
- Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, et al (2016) Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry* 73:713–720. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0465>
- Albaugh MD, Hudziak JJ, Ing A, et al (2019) White matter microstructure is associated with hyperactive/inattentive symptomatology and polygenic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of adolescents. *Neuropsychopharmacology* 44:1597–1603. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0383-y>
- Aleman S, Jansen PR, Muetzel RL, et al (2019) Common polygenic variations for psychiatric disorders and cognition in relation to brain morphology in the general pediatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58:600–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.443>
- Allan CC, DeShazer M, Staggs VS, et al (2021) Accidental injuries in preschoolers: are we missing an opportunity for early assessment and intervention? *J Pediatr Psychol* 46:835–843. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab044>
- Al Ansari A, Hamadeh RR, Jahrami H, Haji EA (2017) Outcomes of children with attention deficit/hyperactivity disorder: global functioning and symptoms persistence. *East Mediterr Health J* 23:589–593. <https://doi.org/10.26719/2017.23.9.589>
- American Psychiatric Association (1968) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 2nd ed. (DSM-II)
- American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd ed. (DSM-III)
- American Psychiatric Association (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., revised (DSM-III-R)
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. (DSM-5)

- Amiri S, Shafiee-Kandjani AR, Fakhari A, et al (2013) Psychiatric comorbidities in ADHD children: an Iranian study among primary school students. *Arch Iran Med* 16:513–517. <https://doi.org/013169/AIM.006>
- Andreasen NC (1988) Evaluation of brain imaging techniques in mental illness. *Annu Rev Med* 39:335–345. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.002003>
- Bandeira CE, Grevet EH, Cupertino RB, et al (2021) The role of glucocorticoid receptor gene in the association between attention deficit-hyperactivity disorder and smaller brain structures. *J Neural Transm* 128:1907–1916. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02425-w>
- Barker ED, Ing A, Biondo F, et al (2021) Do ADHD-impulsivity and BMI have shared polygenic and neural correlates? *Mol Psychiatry* 26:1019–1028. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0444-y>
- Ben-Dor Cohen M, Eldar E, Maeir A, Nahum M (2021) Emotional dysregulation and health related quality of life in young adults with ADHD: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 19:270. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01904-8>
- Biederman J, Faraone SV, Weber W, et al (1997) Correspondence between DSM-III-R and DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1682–1687. <https://doi.org/10.1097/00004583-199712000-00016>
- Biederman J, Faraone SV (2006) The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. *MedGenMed* 8:12
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816–818. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>
- Biederman J, Petty CR, Ball SW, et al (2009) Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. *Psychiatry Res* 170:177–182. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.010>
- Biederman J, Petty CR, Clarke A, et al (2011) Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 45:150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.009>
- Biederman J, Petty CR, O'Connor KB, et al (2012) Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 125:147–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01797.x>
- Blomberg R, Signoret C, Danielsson H, et al (2022) Aberrant resting-state connectivity of auditory, ventral attention/salience and default-mode networks in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Front Neurosci* 16:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.972730>
- Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C (2016) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and

- biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21:872–884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>
- Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, et al (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360:. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Breda V, Rohde LA, Menezes AMB, et al (2021) The neurodevelopmental nature of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Br J Psychiatry* 218:43–50. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.200>
- Brikell I, Kuja-Halkola R, Larsson H (2015) Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168:406–413. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32335>
- Brookes KJ (2013) The VNTR in complex disorders: the forgotten polymorphisms? A functional way forward? *Genomics* 101:273–281. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.03.003>
- Brunkhorst-Kanaan N, Libutzki B, Reif A, et al (2021) ADHD and accidents over the life span - A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 125:582–591. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.002>
- Burton CL, Wright L, Shan J, et al (2019) SWAN scale for ADHD trait-based genetic research: a validity and polygenic risk study. *J Child Psychol Psychiatry* 60:988–997. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13032>
- Cabana-Domínguez J, Shivalikanjli A, Fernández-Castillo N, Cormand B (2019) Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: Shared genetics with comorbid conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 94:109667. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109667>
- Cadman T, Findon J, Eklund H, et al (2016) Six-year follow-up study of combined type ADHD from childhood to young adulthood: Predictors of functional impairment and comorbid symptoms. *Eur Psychiatry* 35:47–54. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.007>
- Capusan AJ, Kuja-Halkola R, Bendtsen P, et al (2016) Childhood maltreatment and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults: a large twin study. *Psychol Med* 46:2637–2646. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001021>
- Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN, et al (2013) DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nat Rev Neurosci* 14:810–814. <https://doi.org/10.1038/nrn3621>
- Caye A, Leffa DT, Rohde LA (2021) The influence of comorbidities on the trajectories of ADHD throughout development. *Neurosci Biobehav Rev* 130:31–32. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.032>
- Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L, et al (2016a) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry* 73:705–712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0383>

- Caye A, Sibley MH, Swanson JM, Rohde LA (2017) Late-Onset ADHD: Understanding the Evidence and Building Theoretical Frameworks. *Curr Psychiatry Rep* 19:106. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0858-7>
- Caye A, Spadini AV, Karam RG, et al (2016b) Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1151–1159. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0831-8>
- Caye A, Swanson J, Thapar A, et al (2016c) Life Span Studies of ADHD-Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Curr Psychiatry Rep* 18:111. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0750-x>
- Chandra S, Biederman J, Faraone SV (2021) Assessing the Validity of the Age at Onset Criterion for Diagnosing ADHD in DSM-5. *J Atten Disord* 25:143–153. <https://doi.org/10.1177/1087054716629717>
- Chang Z, Lichtenstein P, Larsson H (2012) The effects of childhood ADHD symptoms on early-onset substance use: a Swedish twin study. *J Abnorm Child Psychol* 40:425–435. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9575-6>
- Chhibber A, Watanabe AH, Chaisai C, et al (2021) Global Economic Burden of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 39:399–420. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00998-0>
- Chiang H-L, Hsu Y-C, Shang C-Y, et al (2020) White matter endophenotype candidates for ADHD: a diffusion imaging tractography study with sibling design. *Psychol Med* 50:1203–1213. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001120>
- Choi SW, Mak TS-H, O'Reilly PF (2020) Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 15:2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Christaki V, Ismirnioglou I, Katrali A, et al (2022) Postpartum depression and ADHD in the offspring: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 318:314–330. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.055>
- Claussen AH, Holbrook JR, Hutchins HJ, et al (2022) All in the Family? A Systematic Review and Meta-analysis of Parenting and Family Environment as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children. *Prev Sci* 1–23. <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01358-4>
- Cole MW, Repovš G, Anticevic A (2014) The frontoparietal control system: a central role in mental health. *Neuroscientist* 20:652–664. <https://doi.org/10.1177/1073858414525995>
- Cortese S, Aoki YY, Itahashi T, et al (2021) Systematic Review and Meta-analysis: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:61–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.08.014>
- Daley D, Birchwood J (2010) ADHD and academic performance: why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child Care Health Dev* 36:455–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365->

2214.2009.01046.x

- Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et al (2015) Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385:2190–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61684-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61684-6)
- Das D, Cherbuin N, Butterworth P, et al (2012) A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS ONE* 7:e31500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031500>
- da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, et al (2023) An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discov Ment Health* 3:2. <https://doi.org/10.1007/s44192-022-00030-1>
- del Campo N, Müller U, Sahakian BJ (2012) Neural and behavioral endophenotypes in ADHD. *Curr Top Behav Neurosci* 11:65–91. https://doi.org/10.1007/7854_2012_200
- Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al (2022) Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains [Manuscript submitted for publication]
- Demontis D, Walters RK, Martin J, et al (2019) Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51:63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Doi M, Usui N, Shimada S (2022) Prenatal environment and neurodevelopmental disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:860110. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.860110>
- Dunne EM, Hearn LE, Rose JJ, Latimer WW (2014) ADHD as a risk factor for early onset and heightened adult problem severity of illicit substance use: an accelerated gateway model. *Addict Behav* 39:1755–1758. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.07.009>
- Du Rietz E, Coleman J, Glanville K, et al (2018) Association of Polygenic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Co-occurring Traits and Disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:635–643. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.013>
- Ebejer JL, Duffy DL, van der Werf J, et al (2013) Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet* 16:560–574. <https://doi.org/10.1017/thg.2013.12>
- Edvinsson D, Ekselius L (2018) Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268:337–347. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0850-6>
- Eichler A, Hudler L, Grunitz J, et al (2018) Effects of prenatal alcohol consumption on cognitive development and ADHD-related behaviour in primary-school age: a multilevel study based on meconium ethyl glucuronide. *J Child Psychol Psychiatry* 59:110–118. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12794>
- Eilertsen EM, Gjerde LC, Reichborn-Kjennerud T, et al (2017) Maternal alcohol use

- during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective sibling control study. *Int J Epidemiol* 46:1633–1640.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyx067>
- Eskander N (2020) The psychosocial outcome of conduct and oppositional defiant disorder in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cureus* 12:e9521.
<https://doi.org/10.7759/cureus.9521>
- Fabio RA, Caprì T (2017) The executive functions in a sample of Italian adults with ADHD: attention, response inhibition and planning/organization. *Mediterranean Journal of Clinical Psychology*
- Fair DA, Bathula D, Mills KL, et al (2010a) Maturing thalamocortical functional connectivity across development. *Front Syst Neurosci* 4:10.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00010>
- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NUF, et al (2008) The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:4028–4032.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0800376105>
- Fair DA, Posner J, Nagel BJ, et al (2010b) Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 68:1084–1091.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.003>
- Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006a) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36:159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al (2006b) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 163:1720–9; quiz 1859. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1720>
- Faraone SV, Larsson H (2019) Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24:562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone SV, Mick E (2010) Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 33:159–180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313–1323.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190:402–409.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.034389>
- Fayyad J, Sampson N, Hwang I, et al (2017) The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9:47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
- Fernández-Jaén A, Albert J, Fernández-Mayoralas DM, et al (2018) Cingulate cortical thickness and dopamine transporter (DAT1) genotype in children and adolescents

- with ADHD. *J Atten Disord* 22:651–660. <https://doi.org/10.1177/1087054716647483>
- Fischer AG, Bau CHD, Grevet EH, et al (2007) The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res* 41:991–996. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.09.008>
- Forster BB, MacKay AL, Whittall KP, et al (1998) Functional magnetic resonance imaging: the basics of blood-oxygen-level dependent (BOLD) imaging. *Can Assoc Radiol J* 49:320–329
- Fox MD, Greicius M (2010) Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* 4:19. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00019>
- Franx W, Oldehinkel M, Oosterlaan J, et al (2015) The executive control network and symptomatic improvement in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cortex* 73:62–72. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.012>
- Franke B, Michelini G, Asherson P, et al (2018) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol* 28:1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Frodl T, Skokauskas N (2012) Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125:114–126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
- Fuermaier ABM, Tucha L, Butzbach M, et al (2021) ADHD at the workplace: ADHD symptoms, diagnostic status, and work-related functioning. *J Neural Transm* 128:1021–1031. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02309-z>
- Gao Q, Qian Y, He X-X, et al (2015) Childhood predictors of persistent ADHD in early adulthood: Results from the first follow-up study in China. *Psychiatry Res* 230:905–912. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.025>
- Gao Y, Shuai D, Bu X, et al (2019) Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Psychol Med* 49:2475–2485. <https://doi.org/10.1017/S003329171900237X>
- Ghosh P, Roy D, Banerjee A (2021) Organization of directed functional connectivity among nodes of ventral attention network reveals the common network mechanisms underlying saliency processing across distinct spatial and spatio-temporal scales. *Neuroimage* 231:117869. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117869>
- Gilliam M, Stockman M, Malek M, et al (2011) Developmental trajectories of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 69:839–846. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.024>
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 126:51–90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, et al (2010) Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:1223–1228. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909969107>

- Gnanavel S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S (2019) Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J Clin Cases* 7:2420–2426. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i17.2420>
- Gökçe S, Yazgan Y, Aslan Genç H, et al (2021) Predictors of ADHD persistence in elementary school children who were assessed in earlier grades: A prospective cohort study from Istanbul, Turkey. *Brain Dev* 43:495–504. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.11.013>
- Gordon CT, Fabiano GA (2019) The Transition of Youth with ADHD into the Workforce: Review and Future Directions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 22:316–347. <https://doi.org/10.1007/s10567-019-00274-4>
- Grigoriou-Serbanescu M, Giaroli G, Thygesen JH, et al (2020) Predictive power of the ADHD GWAS 2019 polygenic risk scores in independent samples of bipolar patients with childhood ADHD. *J Affect Disord* 265:651–659. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.109>
- Grimm O, Kittel-Schneider S, Reif A (2018) Recent developments in the genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 72:654–672. <https://doi.org/10.1111/pcn.12673>
- Groen Y, den Heijer AE, Fuermaier ABM, et al (2018) Reduced emotional empathy in adults with subclinical ADHD: evidence from the empathy and systemizing quotient. *Atten Defic Hyperact Disord* 10:141–150. <https://doi.org/10.1007/s12402-017-0236-7>
- Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, et al (2017) Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics* 139:. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2509>
- Hermosillo RJM, Mooney MA, Fezcko E, et al (2020) Polygenic Risk Score-Derived Subcortical Connectivity Mediates Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 5:330–341. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.11.014>
- Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Mochan F, Ebert D (2003) Attention deficit hyperactivity disorder in adults-early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res* 119:217–223. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(03\)00105-7](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(03)00105-7)
- Hinney A, Scherag A, Jarick I, et al (2011) Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:888–897. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31246>
- Hinshaw SR (2002) Is ADHD an impairing condition in childhood and adolescence? In: Jensen PS, Cooper JR (eds) *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of Science Best Practices*, 1st edn. Civic Research Institute, Kingston, N.J, pp 5-1-5–21
- Hoffmann H (1845) *Der Struwwelpeter oder Lustige Geschichten und drollige Bilder*. Esslingen am Neckar: Esslinger Verlag Schreiber
- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al (2017) Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4:310–319.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)

- Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al (2019) Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 176:531–542.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Howarth C, Mishra A, Hall CN (2021) More than just summed neuronal activity: how multiple cell types shape the BOLD response. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 376:20190630. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0630>
- Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN (2012) Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 121:360–371.
<https://doi.org/10.1037/a0027205>
- Huang L, Wang Y, Zhang L, et al (2018) Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141:.
<https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>
- Huettel SA, Song AW, McCarthy G (2008) *Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition, 2nd edn.* Sinauer Associates, Sunderland, Mass
- Ilbegi S, Groenman AP, Schellekens A, et al (2018) Substance use and nicotine dependence in persistent, remittent, and late-onset ADHD: a 10-year longitudinal study from childhood to young adulthood. *J Neurodev Disord* 10:42.
<https://doi.org/10.1186/s11689-018-9260-y>
- Jaffee SR, Price TS (2008) Genotype-environment correlations: implications for determining the relationship between environmental exposures and psychiatric illness. *Psychiatry* 7:496–499. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.10.002>
- Jansen AG, Dieleman GC, Jansen PR, et al (2020) Psychiatric polygenic risk scores as predictor for attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in a clinical child and adolescent sample. *Behav Genet* 50:203–212.
<https://doi.org/10.1007/s10519-019-09965-8>
- Jansen AG, Mous SE, White T, et al (2015) What twin studies tell us about the heritability of brain development, morphology, and function: a review. *Neuropsychol Rev* 25:27–46. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9278-9>
- Jensen CM, Steinhausen H-C (2015) Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord* 7:27–38. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0142-1>
- Kakuszi B, Szuromi B, Bitter I, Czobor P (2020) Attention deficit hyperactivity disorder: Last in, first out - delayed brain maturation with an accelerated decline? *Eur Neuropsychopharmacol* 34:65–75. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.011>
- Kalin NH (2021) Understanding the value and limitations of MRI neuroimaging in psychiatry. *Am J Psychiatry* 178:673–676.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21060616>

- Karam RG, Breda V, Picon FA, et al (2015) Persistence and remission of ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study. *Psychol Med* 45:2045–2056. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003183>
- Karam RG, Rovaris DL, Breda V, et al (2017) Trajectories of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adults. *Acta Psychiatr Scand* 136:210–219. <https://doi.org/10.1111/acps.12757>
- Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, et al (2017) Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* 17:302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Kessler RC, Green JG, Adler LA, et al (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry* 67:1168–1178. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.146>
- Kim JH, Kim JY, Lee J, et al (2020) Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 7:955–970. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6)
- Kim JW, Kim B-N, Kim JI, et al (2015) Social Network Analysis Reveals the Negative Effects of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms on Friend-Based Student Networks. *PLoS ONE* 10:e0142782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142782>
- Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, et al (2017) Brain imaging genetics in ADHD and beyond - Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci Biobehav Rev* 80:115–155. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.013>
- Klein M, Souza-Duran FL, Menezes AKPM, et al (2021) Gray Matter Volume in Elderly adults With ADHD: Associations of Symptoms and Comorbidities With Brain Structures. *J Atten Disord* 25:829–838. <https://doi.org/10.1177/1087054719855683>
- Klein M, Walters RK, Demontis D, et al (2019) Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume. *Am J Psychiatry* 176:228–238. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020149>
- Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, et al (2012) Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 69:1295–1303. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>
- Koerts J, Bangma DF, Fuermaier ABM, et al (2021) Financial judgment determination in adults with ADHD. *J Neural Transm* 128:969–979. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02323-1>
- Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, et al (2010) European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC*

- Psychiatry 10:67. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>
- Kotsopoulos N, Connolly MP, Sobanski E, Postma MJ (2013) The fiscal consequences of ADHD in Germany: a quantitative analysis based on differences in educational attainment and lifetime earnings. *J Ment Health Policy Econ* 16:27–33
- LaBianca S, LaBianca J, Pagsberg AK, et al (2021) Copy Number Variants and Polygenic Risk Scores Predict Need of Care in Autism and/or ADHD Families. *J Autism Dev Disord* 51:276–285. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04552-x>
- Lahey BB, Loeber R, Burke J, et al (2002) Waxing and waning in concert: dynamic comorbidity of conduct disorder with other disruptive and emotional problems over 7 years among clinic-referred boys. *J Abnorm Psychol* 111:556–567. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.111.4.556>
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, et al (2010) The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2:241–255. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0045-8>
- Langley K, Fowler T, Ford T, et al (2010) Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 196:235–240. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066274>
- Lara C, Fayyad J, de Graaf R, et al (2009) Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry* 65:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.005>
- Lasky-Su J, Anney RJL, Neale BM, et al (2008a) Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1355–1358. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30869>
- Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, et al (2008b) Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1345–1354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30867>
- Law EC, Sideridis GD, Prock LA, Sheridan MA (2014) Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics* 133:659–667. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3433>
- Lecendreux M, Konofal E, Cortese S, Faraone SV (2015) A 4-year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. *J Clin Psychiatry* 76:712–719. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09555>
- Lecendreux M, Silverstein M, Konofal E, et al (2019) A 9-Year Follow-Up of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Sample. *J Clin Psychiatry* 80:. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12642>
- Lee Y, Mikami AY, Owens JS (2021) Children’s ADHD Symptoms and Friendship Patterns across a School Year. *Res Child Adolesc Psychopathol* 49:643–656. <https://doi.org/10.1007/s10802-021-00771-7>

- Lee Y, Yang H-J, Chen VC-H, et al (2016) Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL™. *Res Dev Disabil* 51–52:160–172.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.009>
- Lesch K-P, Timmesfeld N, Renner TJ, et al (2008) Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 115:1573–1585. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0119-3>
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al (2014) Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 168:313–320.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>
- Liu N, Liu Q, Yang Z, et al (2023) Different functional alteration in attention-deficit/hyperactivity disorder across developmental age groups: A meta-analysis and an independent validation of resting-state functional connectivity studies. *CNS Neurosci Ther* 29:60–69. <https://doi.org/10.1111/cns.14032>
- Li JJ (2021) The positive end of the polygenic score distribution for ADHD: a low risk or a protective factor? *Psychol Med* 51:102–111.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719003039>
- Loe IM, Feldman HM (2007) Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Ambul Pediatr* 7:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ambp.2006.05.005>
- Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A, Galera C, Dauvilliers Y (2017) Is adult-onset attention deficit/hyperactivity disorder frequent in clinical practice? *Psychiatry Res* 257:238–241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.080>
- Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X (2019) A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Front Hum Neurosci* 13:42.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00042>
- Magnin E, Maurs C (2017) Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Rev Neurol (Paris)* 173:506–515. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.008>
- Maia CR, Stella SF, Mattos P, et al (2015) The Brazilian policy of withholding treatment for ADHD is probably increasing health and social costs. *Rev Bras Psiquiatr* 37:67–70. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1378>
- Mak ADP, Lee S, Sampson NA, et al (2022) ADHD Comorbidity Structure and Impairment: Results of the WHO World Mental Health Surveys International College Student Project (WMH-ICS). *J Atten Disord* 26:1078–1096.
<https://doi.org/10.1177/10870547211057275>
- Malhi GS, Lagopoulos J (2008) Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 117:100–117. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01111.x>
- Mannuzza S, Klein RG, Abikoff H, Moulton JL (2004) Significance of childhood conduct problems to later development of conduct disorder among children with ADHD: a prospective follow-up study. *J Abnorm Child Psychol* 32:565–573.
<https://doi.org/10.1023/b:jacp.0000037784.80885.1a>

- Mao AR, Findling RL (2014) Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med* 126:42–51. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2799>
- Mattfeld AT, Gabrieli JDE, Biederman J, et al (2014) Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Brain* 137:2423–2428. <https://doi.org/10.1093/brain/awu137>
- Metin B, Krebs RM, Wiersema JR, et al (2015) Dysfunctional modulation of default mode network activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 124:208–214. <https://doi.org/10.1037/abn0000013>
- Mick E, Byrne D, Fried R, et al (2011) Predictors of ADHD persistence in girls at 5-year follow-up. *J Atten Disord* 15:183–192. <https://doi.org/10.1177/1087054710362217>
- Mick E, Todorov A, Smalley S, et al (2010) Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:898-905.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.02.014>
- Middeldorp CM, Hammerschlag AR, Ouwens KG, et al (2016) A Genome-Wide Association Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Population-Based Pediatric Cohorts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55:896-905.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.025>
- Mies GW, Ma I, de Water E, et al (2018) Waiting and working for rewards: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is associated with steeper delay discounting linked to amygdala activation, but not with steeper effort discounting. *Cortex* 106:164–173. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.05.018>
- Miranda A, Colomer C, Fernández MI, et al (2015) Analysis of personal and family factors in the persistence of attention deficit hyperactivity disorder: results of a prospective follow-up study in childhood. *PLoS ONE* 10:e0128325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128325>
- Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 172:967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Mohamed SMH, Butzbach M, Fuermaier ABM, et al (2021) Basic and complex cognitive functions in Adult ADHD. *PLoS ONE* 16:e0256228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256228>
- Mohammadi M-R, Zarafshan H, Khaleghi A, et al (2021) Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord* 25:1058–1067. <https://doi.org/10.1177/1087054719886372>
- Mohr-Jensen C, Steinhausen H-C (2016) A meta-analysis and systematic review of the risks associated with childhood attention-deficit hyperactivity disorder on long-term outcome of arrests, convictions, and incarcerations. *Clin Psychol Rev* 48:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.05.002>
- Mooney MA, Bhatt P, Hermosillo RJM, et al (2020) Smaller total brain volume but not

- subcortical structure volume related to common genetic risk for ADHD. *Psychol Med* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291719004148>
- Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, et al (2016) Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 171:815–826. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32446>
- Mörstedt B, Corbisiero S, Bitto H, Stieglitz R-D (2015) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adulthood: Concordance and Differences between Self- and Informant Perspectives on Symptoms and Functional Impairment. *PLoS ONE* 10:e0141342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141342>
- Müller D, Grevet EH, Figueira da Silva NA, et al (2022) Global DNA methylation changes in adults with attention deficit-hyperactivity disorder and its comorbidity with bipolar disorder: links with polygenic scores. *Mol Psychiatry* 27:2485–2491. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01493-y>
- Murphy P, Schachar R (2000) Use of self-ratings in the assessment of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 157:1156–1159. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1156>
- Musella KE, Weyandt LL (2022) Attention-deficit hyperactivity disorder and youth’s emotion dysregulation: A systematic review of fMRI studies. *Appl Neuropsychol Child* 1–14. <https://doi.org/10.1080/21622965.2022.2119142>
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D (2011) Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 168:1154–1163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, et al (2008) Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1337–1344. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30866>
- Neale BM, Medland S, Ripke S, et al (2010a) Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:906–920. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.007>
- Neale BM, Medland SE, Ripke S, et al (2010b) Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:884–897. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.008>
- Nigg JT, Gustafsson HC, Karalunas SL, et al (2018) Working Memory and Vigilance as Multivariate Endophenotypes Related to Common Genetic Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57:175–182. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.12.013>
- Nigg JT, Karalunas SL, Gustafsson HC, et al (2020) Evaluating chronic emotional dysregulation and irritability in relation to ADHD and depression genetic risk in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 61:205–214. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13132>

- Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, et al (2008) Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev* 28:692–708. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.003>
- Nikolas MA, Burt SA (2010) Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 119:1–17. <https://doi.org/10.1037/a0018010>
- Norman LJ, Sudre G, Price J, et al (2023) Evidence from “big data” for the default-mode hypothesis of ADHD: a mega-analysis of multiple large samples. *Neuropsychopharmacology* 48:281–289. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01408-z>
- Nygaard E, Slinning K, Moe V, Walhovd KB (2016) Behavior and Attention Problems in Eight-Year-Old Children with Prenatal Opiate and Poly-Substance Exposure: A Longitudinal Study. *PLoS ONE* 11:e0158054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158054>
- Nylander E, Floros O, Sparding T, et al (2021) Five-year outcomes of ADHD diagnosed in adulthood. *Scand J Psychol* 62:13–24. <https://doi.org/10.1111/sjop.12692>
- Ohnishi T, Kobayashi H, Yajima T, et al (2019) Psychiatric Comorbidities in Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Prevalence and Patterns in the Routine Clinical Setting. *Innov Clin Neurosci* 16:11–16
- Onandia-Hinchado I, Pardo-Palenzuela N, Diaz-Orueta U (2021) Cognitive characterization of adult attention deficit hyperactivity disorder by domains: a systematic review. *J Neural Transm* 128:893–937. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02302-6>
- Onnink AMH, Zwiers MP, Hoogman M, et al (2015) Deviant white matter structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder points to aberrant myelination and affects neuropsychological performance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 63:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.008>
- Østergaard SD, Larsen JT, Dalsgaard S, et al (2016) Predicting ADHD by assessment of rutter’s indicators of adversity in infancy. *PLoS ONE* 11:e0157352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157352>
- Otten K, Keller L, Puiu AA, et al (2022) Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder-A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies. *Neurosci Biobehav Rev* 140:104776. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104776>
- Palma SMM, Natale ACMP, Calil HM (2015) A 4-Year Follow-Up Study of Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms, Comorbidities, and Psychostimulant Use in a Brazilian Sample of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry* 6:135. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00135>
- Peasgood T, Bhardwaj A, Biggs K, et al (2016) The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1217–1231. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0841-6>

- Pereira-Sanchez V, Franco AR, Vieira D, et al (2021) Systematic Review: Medication Effects on Brain Intrinsic Functional Connectivity in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:222–235. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.10.013>
- Pingault J-B, Viding E, Galéra C, et al (2015) Genetic and Environmental Influences on the Developmental Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms From Childhood to Adolescence. *JAMA Psychiatry* 72:651–658. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0469>
- Pinto S, Correia-de-Sá T, Sampaio-Maia B, et al (2022) Eating patterns and dietary interventions in ADHD: A narrative review. *Nutrients* 14:. <https://doi.org/10.3390/nu14204332>
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, et al (2014) ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43:434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Proal E, Reiss PT, Klein RG, et al (2011) Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 68:1122–1134. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.117>
- Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel A-M, et al (2011) Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 69:69R-76R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212b40f>
- Rajagopal VM, Duan J, Vilar-Ribó L, et al (2022) Differences in the genetic architecture of common and rare variants in childhood, persistent and late-diagnosed attention-deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 54:1117–1124. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01143-7>
- Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, et al (2018) Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry* 5:824–835. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30293-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30293-1)
- Ray AR, Evans SW, Langberg JM (2017) Factors Associated with Healthy and Impaired Social Functioning in Young Adolescents with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 45:883–897. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0217-x>
- Reale L, Bartoli B, Cartabia M, et al (2017) Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26:1443–1457. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1005-z>
- Rice F, Riglin L, Thapar AK, et al (2019) Characterizing Developmental Trajectories and the Role of Neuropsychiatric Genetic Risk Variants in Early-Onset Depression. *JAMA Psychiatry* 76:306–313. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3338>
- Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al (2013) The preschool attention-deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATS) 6-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52:264-278.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.12.007>

- Riglin L, Collishaw S, Thapar AK, et al (2016) Association of Genetic Risk Variants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories in the General Population. *JAMA Psychiatry* 73:1285–1292. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2817>
- Riglin L, Thapar AK, Leppert B, et al (2020) Using genetics to examine a general liability to childhood psychopathology. *Behav Genet* 50:213–220. <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09985-4>
- Robinson LR, Bitsko RH, O’Masta B, et al (2022) A Systematic Review and Meta-analysis of Parental Depression, Antidepressant Usage, Antisocial Personality Disorder, and Stress and Anxiety as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children. *Prev Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11121-022-01383-3>
- Ronald A, de Bode N, Polderman TJC (2021) Systematic Review: How the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Score Adds to Our Understanding of ADHD and Associated Traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 60:1234–1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.01.019>
- Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, et al (2020) Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 45:1617–1626. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0664-5>
- Roy A, Hechtman L, Arnold LE, et al (2016) Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55:937-944.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.027>
- Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G (2016) The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 47:440–458. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0578-3>
- Sadeghi H, Shabani Y, Pakniyat A, et al (2020) Road Crashes in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risky Driving Behavior. *Iran J Psychiatry* 15:105–111
- San Mauro Martín I, Blumenfeld Olivares JA, Garicano Vilar E, et al (2018) Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutr Neurosci* 21:641–647. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1331952>
- Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, et al (2010) Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *J Abnorm Psychol* 119:631–639. <https://doi.org/10.1037/a0020909>
- Schneider SC, Archila-Meléndez ME, Göttler J, et al (2022) Resting-state BOLD functional connectivity depends on the heterogeneity of capillary transit times in the human brain A combined lesion and simulation study about the influence of blood flow response timing. *Neuroimage* 255:119208. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119208>

- Sedgwick JA (2018) University students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a literature review. *Ir J Psychol Med* 35:221–235. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.20>
- Seens H, Modarresi S, MacDermid JC, et al (2021) Prevalence of bone fractures among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 21:354. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02821-x>
- Sengupta SM, Grizenko N, Fortier M-È, et al (2020) Facing the methodological challenge in dissecting the genetics of ADHD: A case for deep phenotyping and heterogeneity reduction. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:188–201
- Serdarevic F, Tiemeier H, Jansen PR, et al (2020) Polygenic risk scores for developmental disorders, neuromotor functioning during infancy, and autistic traits in childhood. *Biol Psychiatry* 87:132–138. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.006>
- Shapson-Coe A, Januszewski M, Berger DR, et al (2021) A connectomic study of a petascale fragment of human cerebral cortex. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.29.446289>
- Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et al (2012a) A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Med* 10:99. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-99>
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:19649–19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shaw P, Malek M, Watson B, et al (2012b) Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 72:191–197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.031>
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E (2014) Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 171:276–293. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966>
- Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM, et al (2022) Variable patterns of remission from ADHD in the multimodal treatment study of ADHD. *Am J Psychiatry* 179:142–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010032>
- Sibley MH, Pelham WE, Molina BSG, et al (2012) When diagnosing ADHD in young adults emphasize informant reports, DSM items, and impairment. *J Consult Clin Psychol* 80:1052–1061. <https://doi.org/10.1037/a0029098>
- Sitholey P, Agarwal V, Tripathi A (2010) Adult attention deficit/hyperactivity disorder: one year follow up. *Indian J Med Res* 131:692–695
- Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, et al (2021) Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int* 152:106468. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106468>

- Skogli EW, Orm S, Fossum IN, et al (2022) Attention-deficit/hyperactivity disorder persistence from childhood into young adult age: a 10-year longitudinal study. *Cogn Neuropsychiatry* 27:447–457. <https://doi.org/10.1080/13546805.2022.2123735>
- Song P, Zha M, Yang Q, et al (2021) The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 11:04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
- Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX (2007) Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31:977–986. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Srebnicki T, Kolakowski A, Wolanczyk T (2013) Adolescent outcome of child ADHD in primary care setting: stability of diagnosis. *J Atten Disord* 17:655–659. <https://doi.org/10.1177/1087054712437583>
- Sripada CS, Kessler D, Angstadt M (2014) Lag in maturation of the brain’s intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:14259–14264. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407787111>
- Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, et al (2012) Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 169:186–194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040551>
- Stern A, Agnew-Blais J, Danese A, et al (2018) Associations between abuse/neglect and ADHD from childhood to young adulthood: A prospective nationally-representative twin study. *Child Abuse Negl* 81:274–285. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.04.025>
- Streeter B, Sadek J (2022) Developmental risk, adversity experiences and ADHD clinical profiles: A naturalistic exploratory study. *Brain Sci* 12:. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070919>
- Sudre G, Frederick J, Sharp W, et al (2020) Mapping associations between polygenic risks for childhood neuropsychiatric disorders, symptoms of attention deficit hyperactivity disorder, cognition, and the brain. *Mol Psychiatry* 25:2482–2492. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0350-3>
- Sudre G, Mangalmurti A, Shaw P (2018) Growing out of attention deficit hyperactivity disorder: Insights from the “remitted” brain. *Neurosci Biobehav Rev* 94:198–209. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.010>
- Sudre G, Sharp W, Kundzicz P, et al (2021) Predicting the course of ADHD symptoms through the integration of childhood genomic, neural, and cognitive features. *Mol Psychiatry* 26:4046–4054. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00941-x>
- Sudre G, Szekely E, Sharp W, et al (2017) Multimodal mapping of the brain’s functional connectivity and the adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:11787–11792. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705229114>
- Surman CBH, Walsh DM (2022) Do treatments for adult ADHD improve emotional behavior? A systematic review and analysis. *J Atten Disord* 10870547221110926.

<https://doi.org/10.1177/10870547221110926>

- Sutcubasi B, Metin B, Kurban MK, et al (2020) Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 21:662–672. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775889>
- Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, et al (2017) Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 58:663–678. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12684>
- Szklo M (1998) Population-based cohort studies. *Epidemiol Rev* 20:81–90. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017974>
- Szucs D, Ioannidis JP (2020) Sample size evolution in neuroimaging research: An evaluation of highly-cited studies (1990-2012) and of latest practices (2017-2018) in high-impact journals. *Neuroimage* 221:117164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117164>
- Tandon M, Tillman R, Agrawal A, Luby J (2016) Trajectories of ADHD severity over 10 years from childhood into adulthood. *Atten Defic Hyperact Disord* 8:121–130. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0191-8>
- Taylor MJ, Martin J, Lu Y, et al (2019) Association of genetic risk factors for psychiatric disorders and traits of these disorders in a swedish population twin sample. *JAMA Psychiatry* 76:280–289. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3652>
- ten Donkelaar HJ, Broman J, van Domburg P (2020) The Somatosensory System. In: *Clinical neuroanatomy: brain circuitry and its disorders*. Springer International Publishing, Cham, pp 171–255
- Thapar A, Cooper M (2016) Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 387:1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Tremblay LK, Hammill C, Ameis SH, et al (2020) Tracking Inhibitory Control in Youth With ADHD: A Multi-Modal Neuroimaging Approach. *Front Psychiatry* 11:00831. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00831>
- Tsai C-J, Chen Y-L, Lin H-Y, Gau SS-F (2017) One-year trajectory analysis for ADHD symptoms and its associated factors in community-based children and adolescents in Taiwan. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 11:28. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0165-4>
- Turic D, Swanson J, Sonuga-Barke E (2010) DRD4 and DAT1 in ADHD: Functional neurobiology to pharmacogenetics. *Pharmgenomics Pers Med* 3:61–78
- Upadhyaya HP, Carpenter MJ (2008) Is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity associated with tobacco use? *Am J Addict* 17:195–198. <https://doi.org/10.1080/10550490802021937>
- Upadhyaya S, Ståhlberg T, Silwal S, et al (2022) Maternal Vitamin D Levels during Pregnancy and Offspring Psychiatric Outcomes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*

24.: <https://doi.org/10.3390/ijms24010063>

- Van Dessel J, Sonuga-Barke E, Mies G, et al (2018) Delay aversion in attention deficit/hyperactivity disorder is mediated by amygdala and prefrontal cortex hyperactivation. *J Child Psychol Psychiatry* 59:888–899. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12868>
- van Duijvenvoorde ACK, Achterberg M, Braams BR, et al (2016) Testing a dual-systems model of adolescent brain development using resting-state connectivity analyses. *Neuroimage* 124:409–420. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.069>
- van Duijvenvoorde ACK, Westhoff B, de Vos F, et al (2019) A three-wave longitudinal study of subcortical-cortical resting-state connectivity in adolescence: Testing age- and puberty-related changes. *Hum Brain Mapp* 40:3769–3783. <https://doi.org/10.1002/hbm.24630>
- van Lieshout M, Luman M, Twisk JWR, et al (2016) A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0820-y>
- Varangis E, Razlighi Q, Habeck CG, et al (2019) Between-network Functional Connectivity Is Modified by Age and Cognitive Task Domain. *J Cogn Neurosci* 31:607–622. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01368
- Victor MM, da Silva BS, Kappel DB, et al (2018) Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *Aust N Z J Psychiatry* 52:509–513. <https://doi.org/10.1177/0004867418769743>
- Vitola ES, Bau CHD, Salum GA, et al (2017) Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. *Psychol Med* 47:744–754. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002853>
- Vos M, Rommelse NNJ, Franke B, et al (2021) Characterizing the heterogeneous course of inattention and hyperactivity-impulsivity from childhood to young adulthood. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01764-z>
- Vuijk PJ, Martin J, Braaten EB, et al (2020) Translating Discoveries in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Genomics to an Outpatient Child and Adolescent Psychiatric Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59:964–977. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.08.004>
- Wang R, Fan Y, Wu Y, et al (2022) Lifespan associations of resting-state brain functional networks with ADHD symptoms. *iScience* 25:104673. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104673>
- Wang Y, Zuo C, Xu Q, et al (2021) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in subcortical maturation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 104:110044. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110044>
- Watters C, Adamis D, McNicholas F, Gavin B (2018) The impact of attention deficit

- hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood: a qualitative study. *Ir J Psychol Med* 35:173–179. <https://doi.org/10.1017/ipm.2017.21>
- Weibel S, Menard O, Ionita A, et al (2020) Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Encephale* 46:30–40. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.06.005>
- Weinberger DR, Radulescu E (2016) Finding the Elusive Psychiatric “Lesion” With 21st-Century Neuroanatomy: A Note of Caution. *Am J Psychiatry* 173:27–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060753>
- Weissenberger S, Ptacek R, Klicperova-Baker M, et al (2017) ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective - from Medical to Societal Intervening Factors. *Front Psychol* 8:454. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00454>
- Wender PH, Reimherr FW, Wood DR (1981) Attention deficit disorder ('minimal brain dysfunction') in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:449–456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780290083009>
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, et al (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57:1336–1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, Angold A (2000) Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1512–1519. <https://doi.org/10.1097/00004583-200012000-00013>
- Wimberley T, Agerbo E, Horsdal HT, et al (2020) Genetic liability to ADHD and substance use disorders in individuals with ADHD. *Addiction* 115:1368–1377. <https://doi.org/10.1111/add.14910>
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE (1976) Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 33:1453–1460. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770120057005>
- Wootton RE, Riglin L, Blakey R, et al (2022) Decline in attention-deficit hyperactivity disorder traits over the life course in the general population: trajectories across five population birth cohorts spanning ages 3 to 45 years. *Int J Epidemiol* 51:919–930. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac049>
- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, et al (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 50:668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Wu Z, Yang L, Wang Y (2014) Applying imaging genetics to ADHD: the promises and the challenges. *Mol Neurobiol* 50:449–462. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8683-z>
- Yadav SK, Bhat AA, Hashem S, et al (2021) Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 11:349. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01473-w>

- Yang L, Neale BM, Liu L, et al (2013) Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B:419–430. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32169>
- Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, et al (2019) Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* 86:577–586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.036>
- Young S, Cocallis K (2021) ADHD and offending. *J Neural Transm* 128:1009–1019. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02308-0>
- Zamani Sani SH, Fathirezaie Z, Sadeghi-Bazargani H, et al (2020) Driving Accidents, Driving Violations, Symptoms of Attention-Deficit-Hyperactivity (ADHD) and Attentional Network Tasks. *Int J Environ Res Public Health* 17:. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145238>
- Zhang S-W, Shen D, Yan Y-T (2021) ADHD, stimulant medication use, and the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos* 16:81. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00960-3>
- Zhan X, Yu R (2015) A Window into the Brain: Advances in Psychiatric fMRI. *Biomed Res Int* 2015:542467. <https://doi.org/10.1155/2015/542467>
- Zhao B, Li T, Smith SM, et al (2022) Common variants contribute to intrinsic human brain functional networks. *Nat Genet* 54:508–517. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01039-6>
- Zhao B, Luo T, Li T, et al (2019) Genome-wide association analysis of 19,629 individuals identifies variants influencing regional brain volumes and refines their genetic co-architecture with cognitive and mental health traits. *Nat Genet* 51:1637–1644. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0516-6>
- Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, et al (2008) Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1392–1398. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30878>
- Zwicker A, MacKenzie LE, Drobinin V, et al (2020) Neurodevelopmental and genetic determinants of exposure to adversity among youth at risk for mental illness. *J Child Psychol Psychiatry* 61:536–544. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13159>



CAPÍTULO VII

Produções científicas adicionais

7.1 Artigo publicado: da Silva et al. 2019

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 94 (2019) 1096-42



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



The association between *SYT1*-rs2251214 and cocaine use disorder further supports its role in psychiatry



Bruna S. da Silva^{a,b,1}, Renata B. Cupertino^{a,b,1}, Jaqueline B. Schuch^{c,d}, Djenifer B. Kappel^{a,b}, Breno Sanvicente-Vieira^e, Cibele E. Bandeira^{a,b}, Lisia von Diemen^d, Felix H.P. Kessler^d, Eugenio H. Grevet^{b,f}, Rodrigo Grassi-Oliveira^e, Claiton H.D. Bau^{a,b}, Diego L. Rovaris^{b,f,*}

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

^b ADHD Outpatient Program, Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Laboratory of Immunosenescence, Graduate Program in Biomedical Gerontology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d Center for Drug and Alcohol Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^e Developmental Cognitive Neuroscience Lab, Biomedical Research Institute, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

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

ARTICLE INFO

Keywords:
SNARE complex
Cocaine
Addiction
Substance use disorders
Stimulants

ABSTRACT

Synaptotagmin-1 is an essential regulator of synaptic vesicle exocytosis, and its encoding gene (*SYT1*) is a genome and transcriptome-wide association hit in cognitive performance, personality and cocaine use disorder (CUD) studies. Additionally, in candidate gene studies the specific variant rs2251214 has been associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), antisocial personality disorder and other externalizing phenotypes in adults with ADHD, as well as with response to methylphenidate (MPH) treatment. In this context, we sought to evaluate, in an independent sample, the association of this variant with CUD, a phenotype that shares common biological underpinnings with the previously associated traits. We tested the association between *SYT1*-rs2251214 and CUD susceptibility and severity (addiction severity index) in a sample composed by 315 patients addicted to smoked cocaine and 769 non-addicted volunteers. *SYT1*-rs2251214 was significantly associated with susceptibility to CUD, where the G allele presented increased risk for the disorder in the genetic models tested ($P = 0.0021$, OR = 1.44, allelic; $P = 0.0012$, OR = 1.48, additive; $P = 0.0127$, OR = 1.41, dominant). This is the same allele that was associated with increased risk for ADHD and other externalizing behaviors, as well as poor response to MPH treatment in previous studies. These findings suggest that the neurotransmitter exocytosis pathway might play a critical role in the liability for psychiatric disorders, especially externalizing behaviors and CUD.

1. Introduction

The influence of exocytosis-related variants, including those on Synaptotagmin-1 (*Syt1*) encoding gene (*SYT1*), has been investigated in psychiatric disorders since they play a critical role in neurotransmitter release (for review see Cupertino et al., 2016). *SYT1* gene has been linked to cocaine use disorder (CUD) in a candidate pathway association study (Fernández-Castillo et al., 2012), as well as in a recent genome and transcriptome-wide-association study, where it presented a nominal association with CUD in a gene-based analysis and a significant association in a differential expression analysis in postmortem brain tissue (Huggett and Stallings, 2019). A particular SNP on *SYT1* gene -

rs2251214 - was associated with adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in two independent clinical samples (Cupertino et al., 2017; Sánchez-Mora et al., 2013), as well as with antisocial personality disorder (ASPD) and other externalizing phenotypes in patients with ADHD (Cupertino et al., 2017). This SNP was also associated with methylphenidate (MPH) treatment response in adults with ADHD, being involved with both symptom response and treatment persistence (da Silva et al., 2018). Therefore, this variant previously implicated in stimulant treatment response is a candidate to be associated with CUD.

Syt1 acts as a Ca^{2+} sensor to induce the fusion of presynaptic vesicles with the plasma membrane through soluble N-ethylmaleimide-

* Corresponding author at: Faculdade de Medicina, Campus Saúde, Rua Ramiro Barcelos, 2400 2º andar, Porto Alegre, RS CEP: 90035003, Brazil.

E-mail address: drovaris@hcpa.edu.br (D.L. Rovaris).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109642>

Received 16 February 2019; Received in revised form 2 May 2019; Accepted 2 May 2019

Available online 03 May 2019

0278-5846/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

7.2 Artigo publicado: Cupertino et al. 2020

NeuroImage: Clinical 28 (2020) 102403



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynicl



Reduced fronto-striatal volume in attention-deficit/hyperactivity disorder in two cohorts across the lifespan



Renata Basso Cupertino^{a,1}, Sourena Soheili-Nezhad^{b,c,1}, Eugenio Horacio Grevet^{d,e,f}, Cibele Edom Bandeira^{e,f,g}, Felipe Almeida Picon^{e,f}, Maria Eduarda de Araujo Tavares^{e,f,g}, Jilly Naaijen^{b,c}, Daan van Rooij^c, Sophie Akkermans^{b,c}, Eduardo Schneider Vitola^{e,f}, Marcel P Zwiers^c, Diego Luiz Rovaris^h, Pieter J. Hoekstraⁱ, Vitor Breda^{e,f}, Jaap Oosterlaan^{i,k}, Catharina A Hartman^{l,k}, Christian F Beckmann^{b,c}, Jan K Buitelaar^{b,1}, Barbara Franke^{m,n}, Claiton Henrique Dotto Bau^{e,f,g,2,*}, Emma Sprooten^{b,c,2,*}

^a Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA

^b Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^c Centre for Cognitive Neuroimaging, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^d Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^e Adulthood ADHD Outpatient Program (ProDAH), Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^f Developmental Psychiatry Program, Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^g Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^h Universidade de São Paulo Instituto de Ciências Biomédicas Departamento de Fisiologia e Biofísica, São Paulo, Brazil

ⁱ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Psychiatry, Groningen, The Netherlands

^j Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Emma Neuroscience Group, Department of Pediatrics, Amsterdam Reproduction & Development, Amsterdam, The Netherlands

^k Vrije Universiteit, Clinical Neuropsychology Section, Van der Boerhorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands

^l Karakter Child and Adolescent Psychiatry University Centre, Nijmegen, The Netherlands

^m Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

ⁿ Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

ARTICLE INFO

Keywords:
ADHD
White matter
Fronto-striatal
Tensor-based morphometry
Independent component analysis

ABSTRACT

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) has been associated with altered brain anatomy in neuroimaging studies. However, small and heterogeneous study samples, and the use of region-of-interest and tissue-specific analyses have limited the consistency and replicability of these effects. We used a data-driven multivariate approach to investigate neuroanatomical features associated with ADHD in two independent cohorts: the Dutch NeuroIMAGE cohort ($n = 890$, 17.2 years) and the Brazilian IMpACT cohort ($n = 180$, 44.2 years). Using independent component analysis of whole-brain morphometry images, 375 neuroanatomical components were assessed for association with ADHD. In both discovery (corrected- $p = 0.0085$) and replication ($p = 0.032$) cohorts, ADHD was associated with reduced volume in frontal lobes, striatum, and their interconnecting white-matter. Current results provide further evidence for the role of the fronto-striatal circuit in ADHD in children, and for the first time show its relevance to ADHD in adults. The fact that the cohorts are from different continents and comprise different age ranges highlights the robustness of the findings.

* Corresponding authors at: Department of Genetics, Instituto de Biociências, UFRGS, Avenida Bento Gonçalves, 9500 Porto Alegre RS91501-970, Brazil (C.H.D. Bau), Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Radboud University Medical Center, Kapittelweg 29 – Nijmegen 6525, The Netherlands (E. Sprooten).

E-mail addresses: claiton.bau@ufrgs.br (C.H.D. Bau), e.sprooten@donders.ru.nl (E. Sprooten).

¹ Authors contributed equally to this work.

² Authors shared senior authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102403>

Received 14 June 2020; Received in revised form 5 August 2020; Accepted 25 August 2020

Available online 28 August 2020

2213-1582/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

7.3 Artigo publicado: Patel et al. 2020

Research

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Virtual Histology of Cortical Thickness and Shared Neurobiology in 6 Psychiatric Disorders

Writing Committee for the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Autism Spectrum Disorder; Bipolar Disorder; Major Depressive Disorder; Obsessive-Compulsive Disorder; and Schizophrenia ENIGMA Working Groups

+ Supplemental content

IMPORTANCE Large-scale neuroimaging studies have revealed group differences in cortical thickness across many psychiatric disorders. The underlying neurobiology behind these differences is not well understood.

OBJECTIVE To determine neurobiologic correlates of group differences in cortical thickness between cases and controls in 6 disorders: attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), bipolar disorder (BD), major depressive disorder (MDD), obsessive-compulsive disorder (OCD), and schizophrenia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Profiles of group differences in cortical thickness between cases and controls were generated using T1-weighted magnetic resonance images. Similarity between interregional profiles of cell-specific gene expression and those in the group differences in cortical thickness were investigated in each disorder. Next, principal component analysis was used to reveal a shared profile of group difference in thickness across the disorders. Analysis for gene coexpression, clustering, and enrichment for genes associated with these disorders were conducted. Data analysis was conducted between June and December 2019. The analysis included 145 cohorts across 6 psychiatric disorders drawn from the ENIGMA consortium. The numbers of cases and controls in each of the 6 disorders were as follows: ADHD: 1814 and 1602; ASD: 1748 and 1770; BD: 1547 and 3405; MDD: 2658 and 3572; OCD: 2266 and 2007; and schizophrenia: 2688 and 3244.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Interregional profiles of group difference in cortical thickness between cases and controls.

RESULTS A total of 12 721 cases and 15 600 controls, ranging from ages 2 to 89 years, were included in this study. Interregional profiles of group differences in cortical thickness for each of the 6 psychiatric disorders were associated with profiles of gene expression specific to pyramidal (CA1) cells, astrocytes (except for BD), and microglia (except for OCD); collectively, gene-expression profiles of the 3 cell types explain between 25% and 54% of variance in interregional profiles of group differences in cortical thickness. Principal component analysis revealed a shared profile of difference in cortical thickness across the 6 disorders (48% variance explained); interregional profile of this principal component 1 was associated with that of the pyramidal-cell gene expression (explaining 56% of interregional variation). Coexpression analyses of these genes revealed 2 clusters: (1) a prenatal cluster enriched with genes involved in neurodevelopmental (axon guidance) processes and (2) a postnatal cluster enriched with genes involved in synaptic activity and plasticity-related processes. These clusters were enriched with genes associated with all 6 psychiatric disorders.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this study, shared neurobiologic processes were associated with differences in cortical thickness across multiple psychiatric disorders. These processes implicate a common role of prenatal development and postnatal functioning of the cerebral cortex in these disorders.

JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2694
Published online August 26, 2020.

Group Information: The Writing Committee for the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Bipolar Disorder, Major Depressive Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia ENIGMA Working Group is listed at the end of this article.

Corresponding Author: Tomas Paus, MD, PhD, Bloorview Research Institute, 150 Kilgour Rd, East York, ON M4G 1R8, Canada (tpaus@hollandbloorview.ca).

Attention-deficit/hyperactivity disorder and brain metabolites from proton magnetic resonance spectroscopy: a systematic review and meta-analysis protocol

Marcos Vinícius Vidor,^{1,2} Alana Castro Panzenhagen,^{1,3} Alexandre Ribeiro Martins,⁴ Renata Basso Cupertino,^{1,5} Cibele Edom Bandeira,^{1,6} Luis Augusto Rohde,^{2,7} Diego Luiz Rovaris,^{1,8} Claiton Henrique Dotto Bau,^{1,6} Eugênio Horácio Grevet^{1,2}

Abstract

Despite major advances in the study of the brain, investigations on neurochemistry *in vivo* still lack the solid ground of more established methods, such as structural and functional magnetic resonance imaging. Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a technique that might potentially fill in this gap. Nevertheless, studies using this approach feature great methodological heterogeneity, such as varying voxel of choice, differences on emphasized metabolites, and absence of a standardized unit. In this study, we present a methodology for creating a systematic review and meta-analysis for this kind of scientific evidence using the prototypical case of attention-deficit/hyperactivity disorder.

Systematic review registration: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), CRD42018112418.

Keywords: MRS, spectroscopy, ADHD, meta-analysis, protocol.

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neuropsychiatric condition characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity.¹ It is a prevalent disorder among children and adolescents that often persists into adulthood.^{2,3} ADHD is also highly associated with comorbid psychiatric disorders³ and negative outcomes, such as poor quality of life,⁴ unemployment,⁵ and increased mortality.⁶ The economic burden associated with ADHD in the U.S. alone is

estimated to be US\$67-116B yearly due to lack of productivity.⁵ Even so, key aspects of the neural basis of the disorder remain to be unmasked.^{7,8}

Since the 1990s, major advances in technology have made it possible to better understand brain diseases through the study of the brain *in vivo*.⁹ Functional magnetic resonance imaging studies, for instance, have shown the role of frontoparietal and default mode network systems on ADHD.¹⁰ Nevertheless, some areas of neuroscience, such as neurochemistry, have shown a more modest progress, still majorly relying on either

¹ Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos (ProDAH-A), Centro de Pesquisa Clínica (CPC), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil. ² Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴ Serdil – Clínica de Radiologia e Diagnóstico de Imagem, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁵ Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA. ⁶ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁷ Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁸ Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil.

Submitted Dec 27 2019, accepted for publication May 08 2020.

Suggested citation: Vidor MV, Panzenhagen AC, Martins AR, Cupertino RB, Bandeira CE, Rohde LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and brain metabolites from proton magnetic resonance spectroscopy: a systematic review and meta-analysis protocol. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;43(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2019-0111>

Characterizing neuroanatomic heterogeneity in people with and without ADHD based on subcortical brain volumes

Ting Li,^{1*} Daan van Rooij,^{2*} Nina Roth Mota,^{1,3} Jan K. Buitelaar,² The ENIGMA ADHD Working Group,[†] Martine Hoogman,^{1†} Alejandro Arias Vasquez,^{1,2,3†} Barbara Franke,^{1,3}

¹Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ²Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ³Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Background: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent neurodevelopmental disorder. Neuroanatomic heterogeneity limits our understanding of ADHD's etiology. This study aimed to parse heterogeneity of ADHD and to determine whether patient subgroups could be discerned based on subcortical brain volumes. **Methods:** Using the large ENIGMA-ADHD Working Group dataset, four subsamples of 993 boys with and without ADHD and to subsamples of 653 adult men, 400 girls, and 447 women were included in analyses. We applied exploratory factor analysis (EFA) to seven subcortical volumes in order to constrain the complexity of the input variables and ensure more stable clustering results. Factor scores derived from the EFA were used to build networks. A community detection (CD) algorithm clustered participants into subgroups based on the networks. **Results:** Exploratory factor analysis revealed three factors (basal ganglia, limbic system, and thalamus) in boys and men with and without ADHD. Factor structures for girls and women differed from those in males. Given sample size considerations, we concentrated subsequent analyses on males. Male participants could be separated into four communities, of which one was absent in healthy men. Significant case-control differences of subcortical volumes were observed within communities in boys, often with stronger effect sizes compared to the entire sample. As in the entire sample, none were observed in men. Affected men in two of the communities presented comorbidities more frequently than those in other communities. There were no significant differences in ADHD symptom severity, IQ, and medication use between communities in either boys or men. **Conclusions:** Our results indicate that neuroanatomic heterogeneity in subcortical volumes exists, irrespective of ADHD diagnosis. Effect sizes of case-control differences appear more pronounced at least in some of the subgroups. **Keywords:** ADHD; subcortical volume; neuroanatomic heterogeneity; community detection; effect sizes.

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent behavioral disorder of neurodevelopmental origins, which is characterized by age-inappropriate inattention (IA) and/or hyperactivity and impulsivity (HI; Faraone et al., 2015). ADHD frequently persists from childhood into adulthood, with a prevalence of 3.4%–5.3% in childhood/adolescence and 2.5% in adulthood (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007; Salum et al., 2015; Simon, Czobor, Balint, Meszaros, & Bitter, 2009).

ADHD is a heterogeneous disorder on the clinical, behavioral, cognitive, genetic, and neuroanatomic level. Clinically and behaviorally, there is strong interindividual variation in psychiatric as well as somatic comorbidities across the life span (Franke

et al., 2018). Most individuals with ADHD have deficits in one or more cognitive domains, but there is substantial overlap between ADHD and controls (Mostert et al., 2018; Mueller, Hong, Shepard, & Moore, 2017; Nigg, Willcutt, Doyle, & Sonuga-Barke, 2005). The estimated heritability of ADHD is 70%–80%; and common genetic variants with small effect size are the major contributors to genetic susceptibility to ADHD (Faraone & Larsson, 2019). Considerable heterogeneity is also present in structural and functional brain architecture. The most consistent findings were observed for structural brain alterations in subcortical regions (De La Fuente, Xia, Branch, & Li, 2013). To overcome the limitations of small sample size studies, the ENIGMA-ADHD Working Group conducted a large mega-analysis (1,713 cases and 1,529 controls) across the life span (Hoogman, Bralten, et al., 2017). This analysis confirmed earlier findings of smaller caudate nucleus, putamen, and total intracranial volumes in ADHD and identified smaller nucleus accumbens and amygdala volumes in individuals with ADHD compared with healthy controls. Volumetric case-control differences were most prominent in




*These authors are joint first authors.

†These authors contributed equally to this work.

‡Members from the ENIGMA-ADHD Working Group are presented in Appendix 1.

Conflict of interest statement: See Acknowledgments for full disclosures.

Analysis of structural brain asymmetries in attention-deficit/hyperactivity disorder in 39 datasets

Merel C. Postema,¹  Martine Hoogman,^{2,3} Sara Ambrosino,⁴ Philip Asherson,⁵ Tobias Banaschewski,⁶ Cibele E. Bandeira,^{7,8} Alexandr Baranov,⁹ Claiton H.D. Bau,^{7,8,10} Sarah Baumeister,⁶ Ramona Baur-Streubel,¹¹ Mark A. Bellgrove,¹² Joseph Biederman,^{13,14} Janita Bralten,^{2,3} Daniel Brandeis,^{15,16} Silvia Brem,^{16,17} Jan K. Buitelaar,^{18,19} Geraldo F. Busatto,²⁰ Francisco X. Castellanos,^{21,22} Mara Cercignani,²³ Tiffany M. Chaim-Avancini,²⁰ Kaylita C. Chantiluke,²⁴ Anastasia Christakou,^{24,25} David Coghill,^{26,27} Annette Conzelmann,^{28,29} Ana I. Cubillo,²⁴ Renata B. Cupertino,^{7,8} Patrick de Zeeuw,³⁰ Alysa E. Doyle,^{14,31} Sarah Durston,³⁰ Eric A. Earl,³² Jeffery N. Epstein,^{33,34} Thomas Ethofer,³⁵ Damien A. Fair,³² Andreas J. Fallgatter,^{36,37} Stephen V. Faraone,³⁸ Thomas Frodl,^{39,40} Matt C. Gabel,²³ Tinatin Gogberashvili,⁴¹ Eugenio H. Grevel,^{7,8,10} Jan Haavik,^{42,43} Neil A. Harrison,^{23,44} Catharina A. Hartman,⁴⁵ Dirk J. Heslenfeld,⁴⁶ Pieter J. Hoekstra,⁴⁷ Sarah Hohmann,⁶ Marie F. Hovik,^{43,48} Terry L. Jernigan,⁴⁹ Bernd Kardatzki,⁵⁰ Georgii Karkashadze,⁹ Clare Kelly,^{51,52} Gregor Kohls,⁵³ Kerstin Konrad,^{53,54} Jonna Kuntsi,⁵ Luisa Lazaro,^{55,56} Sara Lera-Miguel,⁵⁷ Klaus-Peter Lesch,^{58,59,60} Mario R. Louza,⁶¹ Astri J. Lundervold,^{42,62} Charles B Malpas,^{63,64} Paulo Mattos,^{65,66} Hazel McCarthy,^{40,67} Leyla Namazova-Baranova,^{9,68} Rosa Nicolau,⁶⁹ Joel T. Nigg,^{32,70} Stephanie E. Novotny,⁷¹ Eileen Oberwelland Weiss,^{72,73} Ruth L. O’Gorman Tuura,^{74,75} Jaap Oosterlaan,^{76,77} Bob Oranje,³⁰ Yannis Paloyelis,⁷⁸ Paul Pauli,⁷⁹ Felipe A. Picon,⁷ Kerstin J. Plessen,^{80,81} J. Antoni Ramos-Quiroga,^{82,83,84,85} Andreas Reif,⁸⁶ Liesbeth Reneman,⁸⁷ Pedro G.P. Rosa,²⁰ Katya Rubia,²⁴ Anouk Schranter,⁸⁸ Lizanne J.S. Schweren,⁴⁵ Jochen Seitz,⁸⁹ Philip Shaw,⁹⁰ Tim J. Silk,^{91,92} Norbert Skokauskas,^{93,94} Juan C. Soliva Vila,⁹⁵ Michael C. Stevens,^{71,96} Gustavo Sudre,⁹⁷ Leanne Tamm,^{98,99} Fernanda Tovar-Moll,^{65,100} Theo G.M. van Erp,^{101,102} Alasdair Vance,¹⁰³ Oscar Vilarroya,^{95,104} Yolanda Vives-Gilabert,¹⁰⁵ Georg G. von Polier,^{89,106} Susanne Walitza,¹⁷ Yuliya N. Yoncheva,¹⁰⁷ Marcus V. Zanetti,^{108,109} Georg C. Ziegler,⁵⁸ David C. Glahn,^{71,110} Neda Jahanshad,¹¹¹ Sarah E. Medland,¹¹² ENIGMA ADHD Working Group, Paul M. Thompson,¹¹³ Simon E. Fisher,^{1,3} Barbara Franke,^{2,3,114}  and Clyde Francks^{1,3} 

¹Language and Genetics Department, Max Planck Institute for Psycholinguistics, Nijmegen, The Netherlands; ²Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands; ³Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University, Nijmegen, Netherlands; ⁴NICHE lab, Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht Brain Center, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ⁵Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK; ⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim/Heidelberg University, Mannheim, Germany; ⁷Adulthood ADHD Outpatient Program (ProDAH), Clinical Research Center, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁸Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁹Research Institute of Pediatrics and Child Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia; ¹⁰Developmental Psychiatry Program, Experimental Research Center, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ¹¹Department of Biological Psychology, Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Würzburg, Würzburg, Germany; ¹²Turner Institute for Brain and Mental Health and School of Psychological Sciences, Monash University, Melbourne, Vic., Australia; ¹³Clinical and Research Programs in Pediatric Psychopharmacology and Adult ADHD, Boston, MA, USA; ¹⁴Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Psychiatric Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ¹⁶The Neuroscience Center Zurich, University of Zurich and ETH Zurich, Zurich, Switzerland; ¹⁷Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Psychiatric Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ¹⁸Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands; ¹⁹Karakter Child and Adolescent Psychiatry University Center, Nijmegen, The Netherlands; ²⁰Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM-21), Department and Institute of Psychiatry, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil; ²¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, NYU Grossman School of Medicine, New York, NY, USA; ²²Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA; ²³Department of Neuroscience, Brighton and Sussex Medical School, Falmer, Brighton, UK; ²⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK; ²⁵School of Psychology and Clinical Language Sciences, Centre for Integrative Neuroscience and Neurodynamics, University of Reading,

© 2021 The Authors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Association for Child and Adolescent Mental Health.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

Caffeine-related genes influence anxiety disorders in children and adults with ADHD

Thailan Teles Fraporti^a, Cibele Edom Bandeira^{b,c,d}, Luciana Tovo-Rodrigues^e,
Thais Martins-Silva^e, Mara Helena Hutz^{b,c,d}, Luis Augusto Rohde^{d,f,g},
Claiton Henrique Dotto Bau^{b,c,d,g}, Eugenio Horacio Grevet^{d,g,h}, Bruna Santos da Silva^{b,c,d},
Diego Luiz Rovaris^{i,j}, Fabiane Dresch^k, Verônica Contini^k, Júlia Pasqualini Genro^{a,*}

^a Graduate Program in Biosciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^b Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^c Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d ADHD and Developmental Psychiatry Programs, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

^e Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

^f National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents, Brazil

^g Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^h Department of Psychiatry and Legal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ⁱ Department of Physiology and Biophysics, Instituto de Ciências Biomédicas Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

^j Graduate Program in Human Physiology, Instituto de Ciências Biomédicas Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

^k Graduate Program in Biotechnology, Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords

Attention-deficit/hyperactivity disorder

Anxiety disorders

Caffeine

Gene-set

ABSTRACT

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders (AD) frequently co-occur, increasing morbidity and challenging treatment. Caffeine is a central nervous system stimulant and acts in the brain through adenosine receptors, influencing attention, alertness, and anxiety. In the present study, we performed a gene-set analysis to verify if genes related to caffeine response are associated with anxiety disorders in 240 children and 406 adults with ADHD. We demonstrated an association between the gene-set with AD in children ($P = 0.0054$) and with the number of anxiety disorders in adults ($P = 0.0197$). In order to test if this effect is a result of anxiety in general or is related to AD comorbid with ADHD, we evaluated the association between caffeine gene-set with AD in an adult control sample. The gene-set was neither associated with the AD presence ($P = 0.3008$) nor with the number of AD ($P = 0.5594$) in this control sample. We also test this gene set with ADHD ($n = 55,374$) and AD ($n = 18,186$) GWAS summary statistics, and we did not observe significant results with ADHD ($P = 0.5587$) or AD ($P = 0.3930$). These findings suggest the caffeine-related genes play a role in the etiology of an anxiety disorder phenotype present in children and adults with ADHD.

1. Introduction

A remarkable characteristic of psychiatric disorders is the high prevalence of comorbidities. Cross-disorder genomic studies have demonstrated a shared genetic component among psychiatric disorders, which contributes to explain the high comorbidity rates and suggests that the clinical diagnosis does not necessarily reflect a specific pathological process (Anttila et al., 2018; Ohí et al., 2020). Anxiety disorders (AD) are among the most common comorbidities in

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), with a prevalence of almost 50% in children and adults with ADHD (Bowen et al., 2008; Sobanski, 2006). The co-occurrence of these two disorders leads to significant impairments in ADHD, a worse prognosis of symptoms of course, and challenges for treatment management (Gillberg et al., 2004; Reimherr et al., 2017).

Caffeine, a widely consumed substance (Barone and Roberts, 1996), could influence several aspects of the ADHD and AD symptomatology. The physiological effects caused by caffeine ingestion are related to

* Corresponding author. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Sarmento Leite 245, 90050-170, Porto Alegre, Brazil.
E-mail addresses: juliag@ufcspa.edu.br, juliagenro@hotmail.com (J.P. Genro).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.004>

Received 8 June 2021; Received in revised form 19 October 2021; Accepted 2 November 2021

Available online 3 November 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Dissecting the cross-trait effects of the *FOXP2* GWAS hit on clinical and brain phenotypes in adults with ADHD

Gabriela Pessin Meyer¹ · Bruna Santos da Silva^{1,2,3,4} · Cibele Edom Bandeira^{1,2,3,4} · Maria Eduarda Araujo Tavares^{1,2,3,4} · Renata Basso Cupertino⁵ · Eduarda Pereira Oliveira¹ · Diana Müller^{2,3} · Djenifer B. Kappel⁶ · Stefania Pigatto Teche^{2,7} · Eduardo Schneider Vitola^{2,7} · Luis Augusto Rohde^{2,3} · Diego Luiz Rovaris⁸ · Eugenio Horacio Grevet^{2,3,7} · Claiton Henrique Dotto Bau^{1,2,3,4}

Received: 3 September 2021 / Accepted: 1 February 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

The Forkhead box P2 (*FOXP2*) encodes for a transcription factor with a broad role in embryonic development. It is especially represented among GWAS hits for neurodevelopmental disorders and related traits, including attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, neuroticism, and risk-taking behaviors. While several functional studies are underway to understand the consequences of *FOXP2* variation, this study aims to expand previous findings to clinically and genetically related phenotypes and neuroanatomical features among subjects with ADHD. The sample included 407 adults with ADHD and 463 controls. Genotyping was performed on the Infinium PsychArray-24 BeadChip, and the *FOXP2* gene region was extracted. A gene-wide approach was adopted to evaluate the combined effects of *FOXP2* variants ($n = 311$) on ADHD status, severity, comorbidities, and personality traits. Independent risk variants presenting potential functional effects were further tested for association with cortical surface areas in a subsample of cases ($n = 87$). The gene-wide analyses within the ADHD sample showed a significant association of the *FOXP2* gene with harm avoidance ($P = 0.001$; $P_{\text{FDR}} = 0.015$) and nominal associations with hyperactivity symptoms ($P = 0.026$; $P_{\text{FDR}} = 0.130$) and antisocial personality disorder ($P = 0.026$; $P_{\text{FDR}} = 0.130$). An insertion/deletion variant (rs79622555) located downstream of *FOXP2* was associated with the three outcomes and nominally with the surface area of superior parietal and anterior cingulate cortices. Our results extend and refine previous GWAS findings pointing to a role of *FOXP2* in several neurodevelopment-related phenotypes, mainly those involving underlying symptomatic domains of self-regulation and inhibitory control. Taken together, the available evidence may constitute promising insights into the puzzle of the *FOXP2*-related pathophysiology.

Keywords ADHD · *FOXP2* · Psychiatric disorders · Structural neuroimaging · Personality traits

Gabriela P. Meyer and Bruna S. da Silva contributed equally to this work.

✉ Claiton Henrique Dotto Bau
claiton.bau@ufrgs.br

- ¹ Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
- ² ADHD Outpatient Program, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
- ³ Developmental Psychiatry Program, Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
- ⁴ Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁵ Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA

⁶ Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, School of Medicine, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, Wales

⁷ Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁸ Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade de São Paulo Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, Brazil



Emerging findings of glutamate–glutamine imbalance in the medial prefrontal cortex in attention deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis of spectroscopy studies

Marcos Vinicius Vidor^{1,2} · Alana Castro Panzenhagen^{1,3} · Alexandre Ribeiro Martins⁴ · Renata Basso Cupertino^{1,5} · Cibele Edom Bandeira^{1,6} · Felipe Almeida Picon¹ · Bruna Santos da Silva¹ · Eduardo Schneider Vitola¹ · Luis Augusto Rohde^{2,7} · Diego Luiz Rovaris^{1,8} · Claiton Henrique Dotto Bau^{1,6} · Eugênio Horácio Grevet^{1,2}

Received: 27 November 2021 / Accepted: 1 March 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

One of the main challenges in investigating the neurobiology of ADHD is our limited capacity to study its neurochemistry *in vivo*. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) estimates metabolite concentrations within the brain, but approaches and findings have been heterogeneous. To assess differences in brain metabolites between patients with ADHD and healthy controls, we searched 12 databases screening for MRS studies. Studies were divided into ‘children and adolescents’ and ‘adults’ and meta-analyses were performed for each brain region with more than five studies. The quality of studies was assessed by the Newcastle–Ottawa Scale. Thirty-three studies met our eligibility criteria, including 874 patients with ADHD. Primary analyses revealed that the right medial frontal area of children with ADHD presented higher concentrations of a composite of glutamate and glutamine ($p=0.02$, $SMD=0.53$). Glutamate might be implicated in pruning and neurodegenerative processes as an excitotoxin, while glutamine excess might signal a glutamate depletion that could hinder neurotrophic activity. Both neuro metabolites could be implicated in the differential cortical thinning observed in patients with ADHD across all ages. Notably, more homogeneous designs and reporting guidelines are the key factors to determine how suitable MRS is for research and, perhaps, for clinical psychiatry. Results of this meta-analysis provided an overall map of the brain regions evaluated so far, addressed the role of glutamatergic metabolites in the pathophysiology of ADHD, and pointed to new perspectives for consistent use of the tool in the field.

Keywords MRS · Spectroscopy · ADHD · Attention deficit hyperactivity disorder · Systematic review · Meta-analysis

Marcos Vinicius Vidor and Alana Castro Panzenhagen have contributed equally to this work.

✉ Eugênio Horácio Grevet
eugenio.grevet@ufrgs.br

¹ Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/ Hiperatividade em Adultos (ProDAH-A), Centro de Pesquisa Clínica (CPC), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

² Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), R. Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Serdil-Clinica de Radiologia e Diagnóstico de Imagem, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA

⁶ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

⁷ Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Porto Alegre, RS, Brazil

⁸ Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Published online: 24 March 2022

Springer

ARTICLE



Global DNA methylation changes in adults with attention deficit-hyperactivity disorder and its comorbidity with bipolar disorder: links with polygenic scores

Diana Müller^{1,2,3}, Eugenio H. Grevet^{2,3,4}, Natasha A. Figueira da Silva^{2,3}, Cibele E. Bandeira^{1,2,3}, Eduardo Barbosa⁵, Eduardo S. Vitola^{2,4}, Mariele F. Charão⁵, Rafael Linden⁵, Luis A. Rohde^{2,3,4}, João K. N. Ramos⁶, Bruna S. da Silva^{1,2,3}, Diego L. Rovaris^{1,2,3,6,7} and Claiton H. D. Bau^{1,2,3,7}

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2022

Genetic and environmental factors contribute to the etiology of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). In this sense, the study of epigenetic mechanisms could contribute to the understanding of the disorder's neurobiology. Global DNA methylation (GMe) evaluated through 5-methylcytosine levels could be a promising epigenetic biomarker to capture long-lasting biological effects in response to environmental and hormonal changes. We conducted the first assessment of GMe levels in subjects with ADHD ($n = 394$) and its main comorbidities in comparison to populational controls ($n = 390$). Furthermore, given the high genetic contribution to ADHD (heritability of 80%), polygenic risk scores (PRS) were calculated to verify the genetic contribution to GMe levels in ADHD and the comorbidities associated with GMe levels. The GMe levels observed in patients were lower than controls ($P = 1.1 \times 10^{-8}$), with women being significantly less globally methylated than men ($P = 0.002$). Regarding comorbidities, the presence of bipolar disorder (BD) among patients with ADHD was associated with higher methylation levels compared to patients with ADHD without BD ($P = 0.031$). The results did not change when pharmacological treatment was accounted for in the analyses. The ADHD and BD most predictive PRSs were negatively ($P = 0.0064$) and positively ($P = 0.0042$) correlated with GMe, respectively. This study is the first to report an association between GMe, ADHD, and its comorbidity with BD and associations between PRSs for specific psychiatric disorders and GMe. Our findings add to previous evidence that GMe may be a relevant piece in the psychiatric disorders' etiological landscape.

Molecular Psychiatry; <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01493-y>

INTRODUCTION

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder that affects 2.5–5% of adults [1–4]. It is characterized by inappropriate symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity with impairments in personal, professional, and academic life [5]. In addition, comorbidities are very frequent in patients with ADHD [6–8], with substance use and mood disorders being among the most frequently reported [7, 9, 10]. ADHD has a multifactorial etiology with heritability estimated at 70–80% [11].

Genome-wide association studies (GWAS) were conducted to assess the genetic contribution at the molecular level, and the first *loci* significantly associated with ADHD were recently found [12, 13]. However, the SNP heritability explained just about 20% of the ADHD phenotypic variance [12]. In this sense, other types of genetic variants, the genetic interactions, and non-genetic inheritance, such as epigenetic modifications [14], could contribute to the total genetic influence on ADHD [15].

Several environmental factors have been proposed to confer risk, but few of them were clearly associated with ADHD [16]. Considering that the influence of environmental factors could be modulated by the genetic background, the study of epigenetic markers is quite promising. They act in the interface of genome-exposome contributors to phenotypes, dynamically shaping its final manifestation through gene expression regulation [17].

DNA methylation is the most studied epigenetic mark [18] with many methodologies available, each one with its pros and cons [19, 20]. The high-performance liquid chromatography (HPLC) technique is the gold standard method to assess the 5-methylcytosine (5-mC) levels relative to total cytosines (distinguishing 5-mC from its oxidized states – 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC), 5-formylcytosine (5-fC), and 5-carboxylcytosine (5-caC)) [21]. This measure constitutes a global DNA methylation (GMe) estimate that captures the overall effect of methylation markers, similarly to the overall SNPs effect summarized by polygenic risk scores (PRS). GMe was proposed to capture the influence of

¹Department of Genetics, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ²Adulthood ADHD Outpatient Program (ProDAH), Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. ³Developmental Psychiatry Program, Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. ⁴Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ⁵Graduate Program on Toxicology and Analytical Toxicology, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brazil. ⁶Universidade de São Paulo Instituto de Ciências Biomédicas Departamento de Fisiologia e Biofísica, São Paulo, Brazil. ⁷These authors jointly supervised this work: Diego L. Rovaris, Claiton H. D. Bau. ✉email: drovaris@usp.br; claiton.bau@ufrgs.br

Received: 9 August 2021 Revised: 5 February 2022 Accepted: 14 February 2022
Published online: 08 March 2022

Archival Report

Biological
Psychiatry

Virtual Ontogeny of Cortical Growth Preceding Mental Illness

Yash Patel, Jean Shin, Christoph Abé, Ingrid Agartz, Clara Alloza, Dag Alnæs, Sonia Ambrogio, Linda A. Antonucci, Celso Arango, Volker Arolt, Guillaume Auzias, Rosa Ayesa-Arriola, Nerisa Banaj, Tobias Banaschewski, Cibele Bandeira, Zeynep Başgöze, Renata Basso Cupertino, Claiton H.D. Bau, Jochen Bauer, Sarah Baumeister, Fabio Bernardoni, Alessandro Bertolino, Caterina del Mar Bonnin, Daniel Brandeis, Silvia Brem, Jason Bruggemann, Robin Bülow, Juan R. Bustillo, Sara Calderoni, Rosa Calvo, Erick J. Canales-Rodríguez, Dara M. Cannon, Susanna Carmona, Vaughan J. Carr, Stanley V. Catts, Sneha Chenji, Qian Hui Chew, David Coghill, Colm G. Connolly, Annette Conzelmann, Alexander R. Craven, Benedicto Crespo-Facorro, Kathryn Cullen, Andreas Dahl, Udo Dannlowski, Christopher G. Davey, Christine Deruelle, Covadonga M. Díaz-Caneja, Katharina Dohm, Stefan Ehrlich, Jeffery Epstein, Tracy Erwin-Grabner, Lisa T. Eyler, Jennifer Fedor, Jacqueline Fitzgerald, William Foran, Judith M. Ford, Lydia Fortea, Paola Fuentes-Claramonte, Janice Fullerton, Lisa Furlong, Louise Gallagher, Bingchen Gao, Si Gao, Jose M. Goikolea, Ian Gotlib, Roberto Goya-Maldonado, Hans J. Grabe, Melissa Green, Eugenio H. Grevet, Nynke A. Groenewold, Dominik Grotegerd, Oliver Gruber, Jan Haavik, Tim Hahn, Ben J. Harrison, Walter Heindel, Frans Henskens, Dirk J. Heslenfeld, Eva Hilland, Pieter J. Hoekstra, Sarah Hohmann, Nathalie Holz, Fleur M. Howells, Jonathan C. Ipser, Neda Jahanshad, Babette Jakobi, Andreas Jansen, Joost Janssen, Rune Jonassen, Anna Kaiser, Vasiliy Kaleda, James Karantonis, Joseph A. King, Tilo Kircher, Peter Kochunov, Sheri-Michelle Koopowitz, Mikael Landén, Nils Inge Landrø, Stephen Lawrie, Irina Lebedeva, Beatriz Luna, Astri J. Lundervold, Frank P. MacMaster, Luigi A. Magliano, Daniel H. Mathalon, Colm McDonald, Andrew McIntosh, Susanne Meinert, Patricia T. Michie, Philip Mitchell, Ana Moreno-Alcázar, Bryan Mowry, Filippo Muratori, Leila Nabulsi, Igor Nenadić, Ruth O’Gorman Tuura, Jaap Oosterlaan, Bronwyn Overs, Christos Pantelis, Mara Parellada, Jose C. Pariente, Paul Pauli, Giulio Pergola, Francesco Maria Piarulli, Felipe Picon, Fabrizio Piras, Edith Pomarol-Clotet, Clara Pretus, Yann Quidé, Joaquim Radua, J. Antoni Ramos-Quiroga, Paul E. Rasser, Andreas Reif, Alessandra Retico, Gloria Roberts, Susan Rossell, Diego Luiz Rovaris, Katya Rubia, Matthew D. Sacchet, Josep Salavert, Raymond Salvador, Salvador Sarró, Akira Sawa, Ulrich Schall, Rodney Scott, Pierluigi Selvaggi, Tim Silk, Kang Sim, Antonin Skoch, Gianfranco Spalletta, Filip Spaniel, Dan J. Stein, Olaf Steinträter, Aleks Stolicyn, Yoichiro Takayanagi, Leanne Tamm, Maria Tavares, Alexander Teumer, Katharina Thiel, Sophia I. Thomopoulos, David Tomecek, Alexander S. Tomyshev, Diana Tordesillas-Gutiérrez, Michela Tosetti, Anne Uhlmann, Tamsyn Van Rheenen, Javier Vazquez-Bourgón, Meike W. Vernooij, Eduard Vieta, Oscar Vilarroya, Cynthia Weickert, Thomas Weickert, Lars T. Westlye, Heather Whalley, David Willinger, Alexandra Winter, Katharina Wittfeld, Tony T. Yang, Yuliya Yoncheva, Jendé L. Zijlmans, Martine Hoogman, Barbara Franke, Daan van Rooij, Jan Buitelaar, Christopher R.K. Ching, Ole A. Andreassen, Elena Pozzi, Dick Veltman, Lianne Schmaal, Theo G.M. van Erp, Jessica Turner, F. Xavier Castellanos, Zdenka Pausova, Paul Thompson, and Tomas Paus



Refining patterns of *MEF2C* effects in white matter microstructure and psychiatric features

Maria Eduarda de Araujo Tavares^{1,2,3} · Renata Basso Cupertino⁴ · Cibele Edom Bandeira^{1,2,3} · Bruna Santos da Silva^{1,2,3} · Eduardo Schneider Vitola² · Carlos Alberto Iglesias Salgado² · Robson dos Santos Soares^{1,2} · Felipe Almeida Picon² · Luis Augusto Rohde^{2,3,6} · Diego Luiz Rovaris⁵ · Eugenio Horacio Grevet^{2,3} · Claiton Henrique Dotto Bau^{1,2,3}

Received: 27 October 2022 / Accepted: 20 March 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2023

Abstract

Several GWAS reported Myocyte Enhancer Factor 2 C (*MEF2C*) gene associations with white matter microstructure and psychiatric disorders, and *MEF2C* involvement in pathways related to neuronal development suggests a common biological factor underlying these phenotypes. We aim to refine the *MEF2C* effects in the brain relying on an integrated analysis of white matter and psychiatric phenotypes in an extensively characterized sample. This study included 870 Brazilian adults (47% from an attention-deficit/hyperactivity disorder outpatient clinic) assessed through standardized psychiatric interviews, 139 of which underwent a magnetic resonance imaging scan. We evaluated variants in the *MEF2C* region using two approaches: 1) a *gene-wide analysis*, which uses the sum of polymorphism effects, and 2) *SNP analyses*, restricted to the independent variants within the gene. The outcomes included psychiatric phenotypes and fractional anisotropy for brain images. Results: The gene-wide analyses pointed to a nominal association between *MEF2C* and the Temporal Portion of the Superior Longitudinal Fasciculus (SLFTEMP). The SNP analysis identified four independent variants significantly associated with SLFTEMP and one (rs4218438) with Substance Use Disorder. Our findings showing specific associations of *MEF2C* variants with temporal–frontal circuitry components may help to elucidate how the *MEF2C* gene underlies a broad range of psychiatric phenotypes since these regions are relevant to executive and cognitive functions.

Keywords *MEF2C* · Fractional anisotropy · Neuroimaging · MRI · ADHD

✉ Claiton Henrique Dotto Bau
claiton.bau@ufrgs.br

- ¹ Department of Genetics, Institute of Biosciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Avenida Bento Gonçalves, 9500, Porto Alegre, RS 91501-970, Brazil
- ² Adulthood ADHD Outpatient Program (ProDAH), Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil
- ³ Laboratory of Developmental Psychiatry, Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil
- ⁴ Department of Psychiatry, University of California San Diego, San Diego, USA
- ⁵ Department of Physiology and Biophysics, Instituto de Ciências Biológicas Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
- ⁶ National Institute of Developmental Psychiatry, São Paulo, Brazil

Introduction

The white matter (WM) comprises the connective segment of the brain, relating cortical and subcortical regions (Le Bihan et al. 2001). Microstructural characteristics of WM can be inferred by Diffusion Tensor Imaging (DTI) data through water diffusivity properties in different neural tissues (Basser 1995). One of the most common DTI measures is Fractional Anisotropy (FA), a global value regarding the water direction in WM fibers. FA varies from zero (fully isotropic) to one (fully anisotropic), allowing inferences on WM orientation and integrity (Mori et al. 2007). FA measures are altered in a series of psychiatric disorders, such as Generalized Anxiety Disorder (GAD) (Wang et al. 2016), Major Depression Disorder (MDD) (Barbu et al. 2019; Bergamino et al. 2016), and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (Mufford et al. 2017).



CAPÍTULO VIII

Anexos

Anexo I - Aprovação da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 160600

Data da Versão do Projeto: 17/11/2016

Pesquisadores:

EUGENIO HORACIO GREVET
FELIPE ALMEIDA PICON
KATIANE LILIAN DA SILVA
EDUARDO SCHNEIDER VITOLA
DJENIFER KAPPEL
VERÔNICA CONTINI
JAQUELINE BOHRER SCHUCH
BRUNA SANTOS DA SILVA
DIEGO LUIZ ROVARIS
CLAITON HENRIQUE DOTTO BAU
RENATA BASSO CUPERTINO

Título: Estudo prospectivo de indivíduos com e sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade diagnosticados na vida adulta

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2017.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA