

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**DESEMPENHO COGNITIVO E HETEROGENEIDADE NO TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

Katiane Lilian da Silva Kalil

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Co-orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

**Porto Alegre
2006**

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**DESEMPENHO COGNITIVO E HETEROGENEIDADE NO TRANSTORNO DE
DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Psiquiatria, como requisito
parcial para a obtenção do título de
Mestre.

Katiane Lilian da Silva Kalil

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Co-orientador: Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau

**Porto Alegre
2006**

Para Sandro.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Abreu, meu orientador, pela confiança e por me abrir às portas para o instigante e desafiador mundo da ciência.

Ao Dr. Claiton Bau, meu co-orientador, pela orientação incansável e sempre disponível. Obrigada por me ajudar a trilhar esse caminho.

Aos colegas Eugênio Grevet e Carlos Salgado, idealizadores e fundadores desse projeto, que com determinação e dedicação enfrentam os desafios que esse trabalho impõe, a minha carinhosa admiração.

A estimada equipe de trabalho: Eugênio Grevet, Carlos Salgado, Marcelo Victor, Aline Fischer, Christiane Garcia, Nyvia Souza e Francine Marques pela agradável convivência, pelo trabalho, pela alegria... o meu afeto.

Aos pacientes que generosamente contribuíram para a concretização desse estudo.

Aos meus pais José Carlos e Nadiege pelo amor e suporte constante. Obrigada por tudo.

Ao meu marido Sandro, pela presença amorosa e disponível, meus melhores agradecimentos.

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 REVISÃO DA LITERATURA	8
1.1.1 <i>Caracterização do TDAH</i>	8
1.1.2 <i>TDAH e subtipos</i>	13
1.1.3 <i>TDAH e Comorbidades</i>	15
1.1.4 <i>TDAH e neuropsicologia</i>	16
1.2 JUSTIFICATIVA.....	20
1.3 OBJETIVOS.....	22
1.3.1 <i>Objetivo Geral</i>	22
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	22
1.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO	23
1.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	24
1.6 REFERÊNCIAS.....	25
2. ARTIGO EM PORTUGUÊS	32
3. ARTIGO EM INGLÊS.....	55
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	77
4.1 REFERÊNCIAS DA DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	81
5. ANEXOS	83

RESUMO

O estudo do desempenho cognitivo tem sido realizado em crianças com TDAH tanto com fins clínicos, para auxiliar no processo diagnóstico e no diagnóstico diferencial, como para a pesquisa, buscando uma melhor compreensão e caracterização dos prejuízos encontrados. No entanto, poucos estudos foram realizados em pacientes adultos.

O presente estudo avalia o desempenho cognitivo e sua associação com aspectos relevantes selecionados da heterogeneidade (subtipos e comorbidades) do TDAH em adultos. Compuseram a amostra 232 pacientes adultos diagnosticados segundo os critérios do DSM-IV. A identificação dos subtipos foi realizada com a versão em português do K-SADS-E e a presença de comorbidades psiquiátricas do eixo I foi avaliada através do SCID-IV. Para a avaliação do desempenho cognitivo foram utilizados os subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-R). O estudo da influência dos subtestes do WAIS-R sobre cada variável dependente foi realizado por análises de regressão logística, controlando para o fator sexo.

Escore mais baixos no subteste cubos do WAIS-R foram associados com o subtipo combinado de TDAH, dependência de nicotina e presença de ao menos um transtorno de ansiedade. O subteste cubos não foi preditivo para as demais comorbidades avaliadas. Os escores no subteste vocabulário do WAIS-R não apresentaram um efeito significativo na associação com subtipos ou comorbidades do TDAH. Variações no subteste cubos influenciaram o perfil de comorbidades e possivelmente evidenciam o uso de nicotina como auto-medicação. Os achados deste estudo mostraram que a avaliação cognitiva pode contribuir nas pesquisas sobre a variabilidade clínica e terapêutica do TDAH.

ABSTRACT

The cognitive performance has been assessed in ADHD children to address both clinical (e.g. differential diagnosis) and research issues. These studies aim to a better comprehension and characterization of the impairments. However, few studies were performed with adult samples.

The present study evaluates the cognitive performance and its association with selected aspects of the heterogeneity (subtypes and comorbidities). The sample comprised 232 adult ADHD patients whose diagnosis followed the DSM-IV criteria. The subtype diagnosis was performed with the portuguese version of K-SADS-E and the presence of Axis 1 psychiatric comorbidities was evaluated with the SCID-IV. The cognitive performance was evaluated with the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). The influence of the WAIS-R scores on each dependent variable was evaluated with logistic regression analyses, controlling for gender.

Lower scores in the block design subtest of WAIS-R were associated with the ADHD combined subtype, nicotine dependence and the presence of at least one anxiety disorder, controlling for gender. The block design subtest is not associated with other comorbidities evaluated. The WAIS-R vocabulary subtest had no significant effect in the association of ADHD subtypes or comorbidities.

Scores in the block design subtest seem to be associated with the ADHD comorbidity profile and possibly in the use of nicotine as self-medication. The IQ evaluation can contribute to future studies about the clinical and therapeutic variability of ADHD.

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

Para a revisão da literatura foram consultadas as bases de dados do PUBMED e PsycholInfo com as seguintes palavras chaves: ADHD, Inattention, Hyperactivity, neuropsychology, gender, subtype, comorbidities, IQ, WAIS-R, block design, vocabulary.

1.1.1 Caracterização do TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é uma entidade clínica amplamente reconhecida, caracterizada por sintomas pervasivos de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade, causando prejuízos significativos na vida dos indivíduos. (APA, 1994; AACAP, 1997). É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância, com prevalência entre 3 a 6% em crianças em idade escolar em diversos países, incluindo o Brasil. (AACAP, 1997; ROHDE et al., 1999).

Atualmente, é consenso que o TDAH não se restringe a um transtorno da infância, pois numerosos estudos têm demonstrado que os sintomas do TDAH persistem em pelo menos 70% dos casos durante a adolescência e em cerca de 50% durante a vida adulta. (BARKLEY, 2002; SPENCER et al., 2002; WENDER, 1995). A prevalência do TDAH em adultos na população geral encontra-se entre 2,5 a 4,5%. (KESSLER et al., 2005; KOOIJ et al., 2005).

O TDAH provoca impacto importante na vida dos pacientes. Em crianças, estudos apontam prejuízo nas atividades acadêmicas, conflitos nos relacionamentos familiares e efeitos negativos na auto-estima. (BARKLEY,

2002). Além disso, é fator de risco para outros problemas de saúde mental (BIEDERMAN et al., 1991; ROHDE et al., 1999). Adultos com TDAH apresentam desempenho ocupacional e vocacional disfuncional, prejuízos nas relações sociais e afetivas e taxas elevadas de acidentes de trânsito (SPENCER et al., 2002). Mais especificamente, a impulsividade dos pacientes adultos com TDAH é a responsável por brigas conjugais, perda de empregos, gastos impensados, negócios mal feitos, atitudes intempestivas, uso de drogas ilícitas, práticas sexuais inseguras e aumento de doenças sexualmente transmissíveis (BARKLEY et al., 1996; BARKLEY et al., 2004). Desta forma, o TDAH é considerado um problema relevante de saúde pública. (LESESNE et al., 1999).

Com relação aos critérios diagnósticos, existem dois sistemas classificatórios utilizados em psiquiatria. A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1992) (Tabela 1) e o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 1994) (Tabela 2), sendo o último utilizado como critério diagnóstico operacional da maioria das pesquisas científicas em TDAH. O DSM-IV apresenta três subtipos de TDAH: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo/impulsivo e combinado. Já a CID-10 apresenta critérios mais restritivos, uma vez que há necessidade da presença simultânea de sintomas de desatenção e hiperatividade para se estabelecer o diagnóstico de Perturbação da Atividade e Atenção (F90.0) inserido no grupo dos Transtornos Hiperkinéticos (F90).

O diagnóstico do TDAH é considerado por alguns autores como dimensional, pois os sintomas do transtorno também são encontrados no

comportamento de indivíduos normais. O que determinará a presença do TDAH é a intensidade em que esses sintomas se apresentam e os prejuízos que acarretam na vida dos indivíduos. (WENDER, 1995).

No que se refere à etiologia do TDAH, não existe um único fator causal. As pesquisas apresentam uma teoria multifatorial, em que o TDAH é resultante de uma combinação complexa de fatores genéticos, biológicos e ambientais. (SPENCER et al., 2002). Existem alguns fatores de risco que estão associados com o TDAH, como exposição do feto ao tabaco, ao álcool, baixo peso ao nascer e TDAH em progenitor. (MICK et al., 2002). Complicações gestacionais tais como estresse fetal, eclampsia, toxemia, hemorragia pré-parto e má saúde materna estão relacionadas com uma maior predisposição ao transtorno (FARAONE; BIEDERMAN, 1998; SPRICH-BUCKMINSTER et al., 1993). A alta herdabilidade (cerca de 80%) e os estudos de famílias, gêmeos e adoção confirmam a influência de fatores genéticos no TDAH (FARAONE et al., 2005; THAPAR et al., 1999). Vários estudos sugerem a participação dos sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos no modo de transmissão genética do TDAH. (BIEDERMANN; SPENCER, 1999; FARAONE et al., 2001; ROMAN et al., 2002). Estudos de genética molecular têm sido realizados na tentativa de identificar genes que possam contribuir para a etiologia do transtorno. Dentre os vários genes investigados, aqueles que foram alvo de um maior número de estudos até o momento são o DAT1 e o DRD4, sendo que apenas o último tem sido mais consistentemente implicado nas meta-análises. (FARAONE et al., 2005). Isto se deve a heterogeneidade etiológica compatível com a complexidade clínica do TDAH. (ROMAN et al., 2003).

Tabela 1. Critérios diagnósticos do CID-10 para o transtorno hipercinético

F 90 - TRANSTORNOS HIPERCINÉTICOS (WHO, 1992)

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

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

- (1) com freqüência falha em prestar atenção em detalhes ou comete erros por descuido em trabalhos escolares, atividades laborais ou outras;
- (2) com freqüência falha em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas
- (3) com freqüência parece não ouvir o que lhe está sendo dito;
- (4) com freqüência falha em seguir instruções a termo ou em concluir trabalhos escolares, afazeres ou obrigações no local de trabalho (não decorrente de oposição nem de falha em entender instruções);
- (5) tem, com freqüência, comprometimento na organização de tarefas e atividades;
- (6) com freqüência evita ou desgosta intensamente de tarefas tais como deveres escolares, que exigem manutenção de esforço mental;
- (7) com freqüência perde coisas necessárias para certas tarefas ou atividades, tais como anotações escolares, lápis, livros, brinquedos ou ferramentas;
- (8) é, com freqüência, facilmente distraído por estímulos externos; com freqüência se esquece de coisas no curso das atividades diárias.

G2. Hiperatividade. Pelo menos três dos seguintes sintomas de hiperatividade têm persistido por pelo menos seis meses, em um grau que é mal-adaptativo e inconsistente como nível evolutivo da criança:

- (1) com freqüência mexe desassossegadamente as mãos ou os pés ou se contorce no assento;
- (2) levanta do lugar na sala de aula ou em outras situações nas quais é esperado que permaneça sentado;
- (3) com freqüência corre excessivamente de lá para cá ou sobe nos objetos em situações nas quais isso é inapropriado (em adolescentes ou adultos, apenas sentimentos de inquietação podem estar presentes);
- (4) é com freqüência indevidamente barulhento em brincadeiras ou tem dificuldade de se ocupar tranqüilamente em atividades de lazer;
- (5) exibe um padrão persistente de atividade motora excessiva que não é substancialmente modificado por contexto ou demandas sociais.

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

- (1) com freqüência responde sem pensar, antes que as questões tenham sido completadas;
- (2) com freqüência falha em esperar em ordem ou aguardar sua vez em jogos ou situações de grupo;
- (3) com freqüência interrompe ou se impõe aos outros (por ex., intromete-se nas conversas ou jogos alheios);
- (4) com freqüência fala excessivamente sem o devido respeito às restrições sociais.

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

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

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

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

Tabela 2. Critérios diagnósticos do DSM-IV para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

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

A. Tanto (1) ou (2)

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

Desatenção:

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

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

Hiperatividade:

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

Impulsividade

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

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

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

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

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

Codificar com base no tipo:

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

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

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

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

1.1.2 TDAH e subtipos

A subdivisão do TDAH em subtipos têm permitido uma compreensão mais clara do transtorno, sendo que vários estudos, tanto em crianças (BIEDERMAN et al., 2005) como também em adultos (GREVET et al., no prelo), têm reafirmado a validade dos mesmos.

Os subtipos de TDAH apresentam diferenças importantes na apresentação clínica, perfil de comorbidades e prognóstico. Uma das dificuldades encontradas no estudo dos subtipos se refere a um possível viés de amostragem. A frequência do subtipo combinado parece ser maior nos centros de tratamento, enquanto o desatento seria mais freqüente na comunidade. (BAUMGAERTEL et al., 1995; GAUB; CARLSON, 1997). Quanto à distribuição dos subtipos, em uma amostra clínica de crianças no nosso meio, Rohde (2002) encontrou a prevalência de 62,5% para o subtipo combinado; 26,5% para desatento e 11,2% para o hiperativo. Já em amostras não clínicas, estudos demonstram que cerca de 50% dos casos de TDAH são do subtipo desatento (GAUB, 1997; WOO, 2005). Em uma amostra de pacientes adultos, Milstein et al. (1997), descrevem a distribuição dos subtipos em que 56% dos pacientes são do subtipo combinado, 37% desatentos e apenas 2% hiperativos. Murphy et al. (2002) evidenciou taxas similares, sendo 60% de combinados, 38% de desatentos e 2% de pacientes do subtipo hiperativo. As freqüências observadas na amostra que serve de base à presente dissertação também apresentam distribuição dos subtipos similares às já relatadas. (Grevet et al., no prelo).

O subtipo desatento é mais freqüente nas mulheres e parece estar relacionado com um déficit cognitivo mais intenso. (BIEDERMAN, 1998). As

crianças desatentas apresentam também um maior isolamento social e retraimento, além de taxas mais altas de depressão e ansiedade (BIEDERMAN, 1998; PFIFFNER et al., 2000).

Por outro lado, os indivíduos do subtipo combinado e hiperativo apresentam um maior comprometimento nos relacionamentos sociais e índices mais elevados de agressividade e de transtorno de conduta. (CRYSTAL et al., 2001).

Os pacientes do subtipo combinado parecem apresentar um maior comprometimento no funcionamento global do que os desatentos (CARSON; MANN, 2000). Quanto as comorbidades, indivíduos do subtipo combinado apresentam freqüências maiores de transtorno opositor desafiante, bipolaridade e transtornos decorrentes do uso de substâncias. (MILLSTEIN et al., 1997; MURPHY et al., 2002). Estes também apresentam problemas mais intensos na vida acadêmica (MILLSTEIN et al., 1997) e social (MURPHY et al., 2002).

Conforme as diferentes fases do desenvolvimento, a sintomatologia do TDAH sofre algumas alterações. Nas crianças há uma combinação variável de sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Na vida adulta os problemas relacionados com a atenção persistem enquanto os sintomas de hiperatividade tendem a diminuir. (ACHENBACH et al., 1995; MONTANO, 2004). A hiperatividade motora converte-se em uma sensação subjetiva de inquietude (WENDER, 1995). Em contrapartida, as alterações da atenção que estão ligadas à desorganização e déficits na função executiva podem se intensificar, em função da maior complexidade das demandas na vida adulta (atividades ocupacionais e acadêmicas). Além disso, os pais não exercem mais

a função de auxiliar e monitorar a execução das tarefas como acontece na infância. (BIEDERMAN et al., 2000).

1.1.3 TDAH e Comorbidades

O TDAH apresenta-se muito freqüentemente associado a comorbidades psiquiátricas. Estima-se que 70% dos adultos com TDAH apresentam comorbidades, sendo as mais prevalentes depressão maior, transtornos de ansiedade, transtorno bipolar, abuso de substâncias, alterações de conduta e transtornos de personalidade (BARKLEY, 1998; BIEDERMAN, 1992; WENDER, 1995). As comorbidades não tratadas levam a um pior prognóstico (BIEDERMAN, 2004).

O padrão de comorbidades varia de acordo com o sexo. Enquanto as mulheres tendem a apresentar mais transtornos do humor, transtornos de ansiedade generalizada e múltiplos transtornos de ansiedade, os homens apresentam com mais freqüência o transtorno de personalidade anti-social e os transtornos decorrentes do uso de substâncias (BIEDERMAN et al., 2004; MCGOUGH et al., 2005).

Em um estudo anterior com a mesma amostra do presente trabalho (GREVET et al., no prelo), a presença de comorbidades ao longo da vida ficou distribuída da seguinte forma: as mulheres apresentaram uma prevalência maior de transtornos de ansiedade múltiplos e transtorno de ansiedade generalizada e os homens apresentaram mais freqüentemente diagnósticos de transtornos por uso de substância, dependência de álcool e abuso de álcool. Os diagnósticos de depressão maior, transtorno de humor bipolar, transtorno do pânico, agorafobia, fobia social, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno

do estresse pós-traumático, abuso de substâncias e dependência de substâncias não diferiram em relação ao sexo. No que se refere as comorbidades atuais, nessa mesma amostra as mulheres apresentaram maior frequência de fobias específicas e transtorno de ansiedade generalizada. Os homens apresentaram mais freqüentemente transtorno de uso de substâncias, abuso de álcool e transtorno de personalidade anti-social. Não houve diferenças entre os sexos quanto à presença de depressão maior, distímia, transtorno de humor bipolar, transtornos de ansiedade múltiplos, transtorno do pânico, agorafobia, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo, dependência de álcool e dependência e abuso de substâncias. (GREVET et al., no prelo).

1.1.4 TDAH e neuropsicologia

O TDAH está associado a déficits neuropsicológicos que interferem no funcionamento acadêmico, social e profissional dos indivíduos (RAPPORT et al., 2001; SEIDMAN et al., 1998). Muitas pesquisas referem um comprometimento em pacientes com TDAH quando comparados com um grupo de controles normais. Hervey et al. (2004) revisaram em uma meta-análise 33 estudos em adultos e verificaram que os déficits neuropsicológicos são bastante semelhantes aos observados em crianças. Os testes que mais diferenciaram adultos com TDAH e controles foram o CPT, Stroop, Trilhas, Fluência Verbal e o WAIS (SEIDMAN, 2006). Outra meta-análise sobre performance neuropsicológica de pacientes adultos com TDAH foi realizada por Schoechlin e Engel (2005). A revisão incluiu 24 estudos e categorizou 50 testes neuropsicológicos padronizados em 10 domínios com o objetivo de descrever a qualidade e a extensão dos déficits cognitivos dos pacientes com TDAH. Esses

estudos somaram um total de 867 pacientes diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-III-R ou DSM-IV e 806 controles. Em oito dos dez domínios avaliados os pacientes com TDAH apresentaram déficits no desempenho neuropsicológico quando comparados a controles. Os prejuízos mais marcados foram encontrados na memória verbal, focalização da atenção, sustentação da atenção e na resolução de problemas abstratos que requerem memória de trabalho.

Disfunções cognitivas, especificamente, também têm sido associadas ao TDAH tanto em crianças (BERLIN, 2004; BIEDERMAN et al., 2004; LAWRENCE et al., 2004), como em adultos (BIEDERMAN et al., 2004; MURPHY et al., 2002). Dentre as medidas neuropsicológicas, o QI têm recebido grande destaque, provavelmente porque está mais correlacionado com os desfechos educacionais e ocupacionais do que qualquer outro traço (PLOMIN, 2003). Seidman (2006) realizou uma ampla revisão que inclui os estudos sobre o QI em pacientes com TDAH em diferentes idades. O conjunto geral de resultados demonstra que o QI total estimado é geralmente mais baixo em pacientes com TDAH do que em controles, tanto em crianças como em adultos. Em 18 estudos que comparam o QI avaliado através do WAIS entre pacientes adultos com TDAH e controles, 13 apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Por outro lado, poucos estudos foram realizados sobre as possíveis diferenças no funcionamento neuropsicológico entre os subtipos de TDAH. Barkley (1997a, 1997b), propôs um modelo onde somente os subtipos combinado e hiperativo apresentariam déficits no funcionamento executivo, devido à falhas no processo do controle inibitório. Alguns estudos confirmaram

essa hipótese (HOUGHTON et al., 1999; KLORMAN et al., 1999; NIGG et al., 2002) ao encontrarem maior prejuízo no funcionamento executivo em pacientes do subtipo combinado quando comparado aos desatentos. Outros estudos, no entanto, não encontram diferenças ao compararem os subtipos (CARLSON et al., 1986; FARAONE et al., 1998). Em um estudo com crianças de 6 a 13 anos, Geurts et al. (2005), constataram que as crianças dos subtipos combinado (n=16) e desatento (n=16) apresentam pior desempenho do que controles (n=16) nas tarefas de função executiva. No entanto, os dois subtipos não diferem entre si. Ao estudarem 10 adolescentes de cada subtipo, Schmitz et al. (2002), mostraram que pacientes dos subtipos desatento e combinado apresentaram pior desempenho neuropsicológico quando comparado a controles normais. Indivíduos do subtipo hiperativo não apresentaram déficits cognitivos. Quanto às diferenças entre os subtipos, os adolescentes combinados apresentaram maiores déficits na medida de função executiva (Wisconsin Card-Sorting Test) enquanto os desatentos mostraram prejuízos na medida de atenção seletiva (Stroop Test). Com base no padrão geral de resultados, os autores sugeriram que o subtipo combinado apresentaria um comprometimento cognitivo mais abrangente do que os subtipos desatento e hiperativo. É possível que as discordâncias entre os resultados dos diversos estudos com TDAH em crianças e adolescentes mencionados acima estejam relacionadas a variações quanto aos critérios diagnósticos, tamanho amostral e controle para comorbidades.

Em adultos, Gansler et al. (1998) avaliaram diferenças entre os subtipos em 30 pacientes. Eles verificaram que os indivíduos do subtipo hiperativo apresentam déficits no funcionamento executivo (Wisconsin Card-Sorting Test)

enquanto os desatentos demonstram prejuízo na memória de trabalho (Auditory Consonant Trigrams). Quanto ao QI estimado, não foram encontradas diferenças significativas entre os subtipos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Embora existam alguns trabalhos a respeito do desempenho cognitivo associado ao TDAH no adulto, eles ainda são escassos, o que gera a necessidade da ampliação de pesquisas nessa área do conhecimento. Vários estudos têm proposto o funcionamento cognitivo como associado, do ponto de vista genético, à etiologia e heterogeneidade do TDAH (DOYLE et al., 2005). No entanto, ainda não foi possível estabelecer características intermediárias entre a ação dos genes e o desencadeamento do transtorno (endofenótipos), o que poderia facilitar substancialmente as pesquisas genéticas.

Tendo em vista que grande parte do conhecimento científico em TDAH está centrado em pesquisas realizadas com amostra de crianças, estudos que objetivem avaliar aspectos do TDAH em adultos tornam-se de grande relevância.

Portanto, o presente estudo pretende contribuir para uma compreensão efetiva do funcionamento cognitivo de pacientes adultos com TDAH, discriminando as possíveis associações entre os subtipos, sexo e comorbidades. Essa caracterização visa auxiliar no entendimento da grande variabilidade na apresentação clínica do transtorno. O enfoque do trabalho será o QI, variável ainda pouco estudada em adultos mas com um grande potencial na caracterização do TDAH. Isso porque a avaliação do desempenho cognitivo poderia influenciar os desfechos clínicos, contribuindo na individualização das estratégias terapêuticas. Por fim, vale destacar que, assim como o TDAH, o QI em si também apresenta uma herdabilidade bastante elevada (PLOMIN, 2004), o que indica a possibilidade de que o mesmo possa ser um fator relevante na heterogeneidade genética do TDAH. Os resultados aqui obtidos poderão servir

como base para estudos futuros sobre o TDAH em adultos, tanto do ponto de vista clínico como também genético.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a associação entre o desempenho cognitivo (QI) e aspectos clínicos relacionados com a heterogeneidade do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em adultos

1.3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar possíveis associações entre o desempenho cognitivo e os subtipos combinado e desatento do TDAH
- Verificar se existe associações entre o desempenho cognitivo e a ocorrência de comorbidades nos pacientes com TDAH
- Verificar se existe diferenças no desempenho cognitivo entre os sexos em pacientes adultos com TDAH

1.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal de associação, com cegamento do avaliador do desempenho cognitivo para os subtipos de TDAH e demais condições clínicas dos pacientes.

1.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº01321). Os pacientes ingressaram no estudo mediante aceitação prévia, participaram de maneira voluntária e assinaram um termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do hospital.

1.6 REFERÊNCIAS

ACHENBACH, T.M.; HOWELL, C.T.; MCCONAUGHY, S.H.; STANGER, C. Six-year predictors of problems in a national sample: III. Transitions to young adult syndromes. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.34, p.658-669, 1995.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4nd. Ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

BARKLEY, R.; DUPAUL, G.; MCMURRAY, M. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v.58, p.775-789, 1990.

BARKLEY, R.A.; FISCHER, M.; SMALLISH, L.; FLETCHER, K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.45, p.195-211, 2004.

BARKLEY, R.A.; GRODZINSKY, G.; DUPAUL, G.J. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v.20, p.163-188, 1992.

BARKLEY, R.A.; MURPHY, K.R.; KWASNIK, D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. **Pediatrics**, v.98, p.1089-1095, 1996.

BARKLEY, R.A. **ADHD and nature of self control**. New York: Guilford Press, 1997b.

BARKLEY, R.A. **Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a handbook for diagnosis and treatment**. New York: Guilford Press, 1998.

BARKLEY, R.A. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. **Psychology Bulletin**, v.121, p.65-94, 1997.

BARKLEY, R.A. Major life activity and health outcomes associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.63, p.10-15, 2002.

BAUMGAERTEL, A.; WOLRAICH, M.; DIETRICH, M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.34, p.629-638, 1995.

BERLIN, L.; BOHLIN, G.; NYBERG, L.; JANOLS, L.O. How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? **Development Cognitive Child and Neuropsychology**, v.10, p.1-13, 2004.

BIEDERMAN, J.; FARAONE, S.V.; LAPEY, K. Comorbidity of diagnosis. In: **Attention Deficit Hiperactivity Disorder**. New York: WB Saunders, 1992. p.335-360.

BIEDERMAN, J.; KWON, A.; ALEARDI, M.; CHOUINARD, V.; MARINO, T.; COLE, H.; MICK, E.; FARAONE, S. V. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in no referred subjects. **American Journal of Psychiatry**, v.162, p.1083-1089, 2005.

BIEDERMAN, J.; MICK, E.; FARAONE, S.V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. **American Journal of Psychiatry**, v.157, p.816-818, 2000.

BIEDERMAN, J.; MONUTEAUX, M.C.; DOYLE, A.E.; SEIDMAN, L.J.; WILENS, T.E.; FERRERO, F.; MORGAN, C.L.; FARAONE, S.V. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v.72, p.757-766, 2004.

BIEDERMAN, J.; NEWCORN, J.; SPRICH, S. Comorbidity of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. **American Journal of Psychiatry**, v.148, p.564-577, 1991.

BIEDERMAN, J.; SPENCER, T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. **Biological Psychiatry**, v.46, p.1234-1242, 1999.

BIEDERMAN, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.59, p.4-16, 1998.

BIEDERMAN, J. Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.65, p.3-7, 2004.

CARLSON, C.; LAHEY, B.; NEEPER, R. Direct Assessment of the cognitive correlates of attention deficit disorders with and without hyperactivity. **Journal of Behavior Assessment Psychopathology**, v.8, p.69-86, 1986.

CARLSON, C.L.; MANN, M. Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology**, v.31, p.123-129, 2002.

CRYSTAL, D.S.; OSTRANDER, R.; CHEN, R.S.; AUGUST, G.J. Multimethod assessment of psychopathology among DSM-IV subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: self-, parent, and teacher reports. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v.29, p.189-205, 2001.

DOYLE, A.E.; FARAONE, S.V.; SEIDMAN, L.J.; WILLCUTT, E.G.; NIGG, J.T.; WALDMAN, I.D.; PENNINGTON, B.F.; PEART, J.; BIEDERMAN, J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.46, p.774-803, 2005.

DULCAN, M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with Attention Deficit/Hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.36, p.85S-121S, 1997a.

FARAONE, S.V.; BIEDERMAN, J.; WEBER, W.; RUSSELL, R.L. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.37, p.185-193, 1998.

FARAONE, S.V.; BIEDERMAN, J. Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v.44, p.951-958, 1998.

FARAONE, S.V.; DOYLE, A.E.; MICK, E.; BIEDERMAN, J. Meta-analysis of the association between the dopamine D4 gene 7-repeated allele and Attention-deficit/hyperactive disorder. **American Journal of Psychiatry**, v.158, p.1052-1057, 2001.

FARAONE, S.V.; PERLIS, R.H.; DOYLE, A.E.; SMOLLER, J.W.; GORALNICK, J.; HOLMGREN, M.A.; SKLAR, P. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v.57, p.1313-1323, 2005.

GANSLER, D. A. Are the Cognitive Subtype in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? **Journal of Nervous and Mental Disease**, v.186, p.776-781, 1998.

GAUB, M.; CARLSON, C. L. Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.36, p.1036-1045, 1997.

GEURTS, H.M.; VERTE, S.; OOSTERLAAN, J.; ROEYERS, H.; SERGEANT, J. A. ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? **Archives of Clinical Neuropsychology**, v.20, p.457-477, 2005.

GREVET, E.H.; BAU, C.H.; SALGADO, C.A.; FICHER, A.; KALIL, K.; VICTOR, M.M.; GARCIA, C.; SOUSA, N.O.; BELMONTE-DE-ABREU, P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**. (in press).

HERVEY, A.S.; EPSTEIN, J.N.; CURRY, J.F. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. **Neuropsychology**, v.18, p.485-503, 2004.

HOUGHTON, S.; DOUGLAS, G.; WEST, J.; WHITING, K.; WALL, M.; LANGSFORD, S.; POWELL, L.; CARROLL, A. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. **Journal of Child Neurology**, v.14, p.801-805, 1999.

KESSLER, R.C.; CHIU, W.T.; DEMLER, O.; MERIKANGAS, K.R.; WALTERS, E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. **Archives of General Psychiatry**, v.62, p.617-627, 2005.

KLORMAN, R.; HAZEL-FERNANDEZ, L.A.; SHAYWITZ, S.E.; FLETCHER, J.M.; MARCHIONE, K.E.; HOLAHAN, J.M.; STUEBING, K.K.; SHAYWITZ, B.A. Executive functioning deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of oppositional defiant or reading disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.38, p.1148-1155, 1999.

KOOIJ, J.J.; BUITELAR, J.K.; VAN DEN OORD, E.J.; FURER, J.W.; RIJNDERS, C.A.T.; HODIAMONT, P.G. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. **Psychological Medicine**, v.35, p.817-827, 2005.

LAWRENCE, V.; HOUGHTON, S.; DOUGLAS, G.; DURKIN, K.; WHITING, K.; TANNOCK, R. Executive function and ADHD: a comparison of children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. **Journal of Attention Disorders**, v.7, p.137-149, 2004.

LESESNE, C.; ABRAMOWITZ, A.; PEROU, R.; BRANN, E. **Attention deficit/hyperactivity disorder: A public health research agenda**. <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/dadphra.htm>;1999.

MCGOUGH, J.J.; SMALLEY, S.L.; MCCRACKEN, J.T.; YANG, M.; DEL'HOME, M.; LYNN, DE.; LOO, S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. **American Journal of Psychiatry**, v.62, p.1621-1627, 2005.

MICK, E.; BIEDERMAN, J.; PRINCE, J.; FISHER, M.J.; FARAONE, S.V. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of developmental and behavioral pediatrics**, v.23, p.16-22, 2002.

MILLSTEIN, R.B.; WILENS, T.E.; BIEDERMAN, J.; SPENCER, T.J. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v.2, p.159-166, 1997.

MONTANO, B. Diagnosis and treatment of ADHD in adults in primary care. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.65, p.18-21, 2004.

MURPHY, K.R.; BARKLEY, R.A.; BUSH, T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v.190, p.147-157, 2002.

NIGG, J.T.; BLASKEY, L.G.; HUANG-POLLOCK, C.L.; RAPPLEY, M.D. Neuropsychological Executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.41, p.59-66, 2002.

PIFFNER, L.J.; CALZADA, E.; BURNETT, K. Interventions to enhance social competence. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics North America**, v.9, p.689-709, 2000.

PLOMIN, R.; SPINATH, F.M. Intelligence: genetics, genes, and genomics. **Journal of personality and social psychology**, v.86, p.112-129, 2004.

RAPPORT, L.J.; VANVOORHIS, A.; TZELEPIS, A.; FRIEDEMANN, S. Executive functioning in adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Clinical Neuropsychologist**, v,15, p.479-491, 2001.

ROHDE, L.A.; BIEDERMAN, J.; BUSNELO, E.A.; ZIMMERMANN, H.; SCHMITZ, M.; MARTINS, S. TRAMONTINA S, Adhd in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. . **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.38, p.716-722, 1999.

ROHDE, L. A. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. . **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry** , v.159, p.36-42, 2002.

ROMAN, T.; ROHDE, L.A.; HUTZ, M. Gens de susceptibilidade no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.24, p.196-201, 2002.

ROMAN, T.; SCHMITZ, M.; POLANCZYK, G.; HUTZ, M.H. Etiologia. In: Rohde LA, Mattos P. (Orgs.). **Princípios e práticas em TDAH**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2003. p.35-52.

SCHMITZ, M.; CADORE, L.; PACZKO, M.; KIPPER, L.; CHAVES, M.; ROHDE, L. A. Neuropsychological Performance in DSM-IV ADHD subtypes: an Exploratory Study with untreated adolescents. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.47, p.863-869, 2002.

SCHOECHLIN, C.; ENGEL, R. R. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v.20, p.727-744, 2005.

SEIDMAN, L. J.; BIEDERMAN, J.; WEBER, W.; HATCH, M.; FARAONE, S.V. Neuropsychological function in adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, v.44, p.260-268, 1998.

SEIDMAN, L. J. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. **Clinical Psychology Review**, 2006. (Epub ahead of print).

SPENCER, T.; BIEDERMAN, J.; WILENS, T.; FARAONE, S.V. Overview and neurobiology of Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clinical Psychiatry**, v.63, p.3-9, 2002.

SPRICH-BUCKMINSTER, S.; BIEDERMAN, J.; MILBERGER, S.; FARAONE, S.; KRIFCER, R.; LEHMAN, B. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.32, p.1032-1037, 1993.

THAPAR, A.; HOLMES, J.; POULTON, K.; HARREINGTON, R. Genetic basis of attention-deficit and hyperactivity. **British Journal of Psychiatry**, v.174, p.185-211, 1999.

WENDER, P.H. **Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in adults**. New York: Oxford University Press, 1995.

WOO, B. S.; REY, J.M. The validity of the DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v.39, p.344-353, 2005.

2. ARTIGO EM PORTUGUÊS

ESCORES MAIS BAIXOS NO SUBTESTE CUBOS ESTÃO ASSOCIADOS A TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPENDÊNCIA DE NICOTINA EM ADULTOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Katiane Kalil ¹, Nyvia O. Sousa ¹, Christiane R. Garcia ¹, Marcelo M. Victor ¹,
Aline G. Fischer ¹, Carlos A. I. Salgado ¹, Eugenio H. Grevet ¹, Claiton H. D.
Bau ³, Paulo Belmonte-de-Abreu ^{1,2}

(1) Ambulatório de TDAH em Adultos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

(2) Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

(3) Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência:

Katiane Kalil
Felipe Neri, 128/302
Porto Alegre, RS, Brasil
90440-150
katianekalil@ig.com.br

RESUMO

Objetivo: O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre o desempenho cognitivo e aspectos clínicos relacionados com a heterogeneidade do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) de adultos.

Metodologia: Foram avaliados 232 pacientes encaminhados ao ambulatório de TDAH de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O diagnóstico seguiu os critérios do DSM-IV, e as entrevistas foram realizadas com a versão em português do K-SADS-E para o TDAH e transtorno opositor desafiante. A presença de comorbidades psiquiátricas de eixo I foi avaliada através do SCID-IV. Para a avaliação do desempenho cognitivo foram utilizados os subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS-R). O estudo da influência dos subtestes do WAIS-R sobre cada variável dependente foi realizado por análises de regressão logística, controlando para o fator sexo.

Resultados: Escores mais baixos no subteste cubos do WAIS-R foram associados com o subtipo combinado de TDAH, dependência de nicotina e presença de ao menos um transtorno de ansiedade. O subteste cubos não foi preditivo para as demais comorbidades avaliadas. Os escores no subteste vocabulário do WAIS-R não apresentaram um efeito significativo na associação com subtipos ou comorbidades do TDAH.

Conclusões: Variações no subteste cubos parecem estar associados ao perfil de comorbidades e no possível uso de nicotina como auto-medicação. A avaliação do QI pode contribuir nos estudos sobre a variabilidade clínica e terapêutica do TDAH.

Palavras-chave: Desatenção, hiperatividade, sexo, subtipo, comorbidades, QI, cubos.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é uma entidade clínica caracterizada por sintomas pervasivos de desatenção e/ou hiperatividade e impulsividade, causando prejuízos significativos na vida dos indivíduos (AACAP, 1997; APA, 1994). É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância, com prevalência entre 3 a 6% em crianças em idade escolar em diversos países, incluindo o Brasil (AACAP, 1997; Rohde et al., 1999).

Atualmente, é consenso que o TDAH não se restringe a uma síndrome da infância, pois numerosos estudos têm demonstrado que os sintomas persistem em pelo menos 70% dos casos durante a adolescência e em cerca de 50% durante a vida adulta (Barkley, 2002; Spencer et al., 2002). A prevalência do TDAH em adultos na população geral encontra-se entre 2,5 e 4,5% (Kessler et al., 2005; Kooij et al., 2005).

Estima-se que 70% dos adultos com TDAH apresentam comorbidades psiquiátricas, sendo as mais prevalentes os transtornos do humor, ansiedade, personalidade e abuso de substâncias (Biederman, 1992; Biederman et al., 1993; Murphy e Barkley, 1996). O TDAH predispõe ao abuso e dependência de várias substâncias, inclusive a nicotina (Kollins et al., 2005). Por sua vez, o uso de nicotina está associado a prejuízos cognitivos e um QI mais baixo (Glass et al., 2005). Segundo alguns autores (Levin e Rezvani, 2002; Newhouse et al., 2004), pacientes com TDAH poderiam fumar como auto-medicação para seus sintomas, sugerindo que a nicotina melhoraria a performance cognitiva e a atenção em alguns pacientes. Isso explicaria a alta prevalência de fumantes entre adultos com TDAH (aproximadamente 42%)

quando comparados a controles (aproximadamente 26%) (Lambert et al., 1998; Pomerleau et al., 1995).

O TDAH está associado a disfunções cognitivas, tanto em crianças (Berlin, 2004; Biederman et al., 2004; Lawrence et al., 2004), como em adultos (Biederman et al., 2004, Murphy et al., 2002). Hervey et al. (2004) revisaram em uma meta-análise 33 estudos em adultos e verificaram que os déficits neuropsicológicos são bastante semelhantes aos observados em crianças. O QI total estimado é geralmente mais baixo em pacientes com TDAH do que em controles, tanto em crianças como em adultos (Seidman, 2006).

Não há consenso na literatura em relação a diferenças no funcionamento cognitivo entre os subtipos de TDAH. Enquanto alguns estudos sugerem que as crianças do subtipo combinado apresentam maiores déficits no funcionamento executivo do que as do subtipo desatento (Houghton et al., 1999; Klorman et al., 1999; Nigg et al., 2002), outros apontam um prejuízo maior entre os desatentos (Barkley et al., 1990). Schmitz et al. (2002) compararam 10 adolescentes de cada subtipo (desatento, hiperativo/impulsivo e combinado). Os autores não detectaram diferenças quanto ao QI entre os subtipos. No entanto, com base no padrão geral de resultados os investigadores sugeriram que o subtipo combinado apresentaria um comprometimento cognitivo mais abrangente do que o desatento ou o hiperativo.

Em adultos, somente um estudo (Gansler et al., 1998) avaliou a associação entre o QI e subtipos de TDAH. Os autores não encontraram diferenças significativas no escore de QI entre os subtipos estudados. No entanto, o estudo foi realizado com apenas 30 indivíduos com TDAH, e não avaliou comorbidades psiquiátricas. O presente estudo avalia, em uma amostra

relativamente ampla, a possível associação do desempenho cognitivo com aspectos da variabilidade clínica do TDAH em adultos.

MÉTODOS

Amostra

O processo de recrutamento e seleção foi realizado a partir da publicação de artigos sobre TDAH em um jornal de circulação regional. Compuseram a amostra 232 pacientes adultos, de descendência européia, que procuraram atendimento e foram recrutados no período de setembro de 2002 até dezembro de 2005 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (um hospital escola). Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH, avaliados através de entrevistas de triagem. Aproximadamente 20% dos indivíduos estavam sendo tratados para o TDAH quando encaminhados para a avaliação neuropsicológica, sendo então solicitado que interrompessem o uso da medicação 48 horas antes da testagem. A taxa de abandono do estudo foi bastante pequena (~5%). Foram excluídos do estudo pacientes com evidência de doença neurológica significativa e história atual ou passada de psicose. Nenhum paciente apresentou Q.I. ≤ 70 , que seria outro critério de exclusão. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes participaram de maneira voluntária e assinaram um termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do hospital.

A amostra em questão foi extensamente caracterizada do ponto de vista da gravidade e comorbidades psiquiátricas no estudo de Grevet et al. (no prelo).

Processo Diagnóstico

Para a avaliação diagnóstica, os entrevistadores eram seis psiquiatras extensivamente treinados na aplicação de todos os instrumentos do protocolo de pesquisa. O procedimento diagnóstico para TDAH e Transtorno opositor desafiante seguiu os critérios do DSM-IV (APA, 1994) usando-se a versão em português do K-SADS-E (Mercadante et al., 1995). O K-SADS-E é uma entrevista semi-estruturada para crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos que avalia a presença de transtornos psiquiátricos passados e atuais em crianças do DSM-IV (Ambrosini, 2000). A única adaptação para a sintomatologia apresentada por adultos (Grevet et al., 2005) foi o critério de início dos sintomas, ajustado para uma idade entre 7 e 12 anos ao invés de antes dos 7 anos de idade, como definido por outros pesquisadores da área, por apresentar vantagens operacionais e de confiabilidade diagnóstica (Applegate et al., 1997; Barkley e Biederman 1997; Murphy e Barkley 1996; Murphy et al., 2002; Rohde et al., 2000). Os coeficientes Kappa para a concordância entre observadores da versão em português do K-SADS-E foram 1,00 ($z=8,19$; $p<0,001$) para o diagnóstico de TDAH na infância, 0,91 ($z=20,19$; $p<0,001$) para o subtipo na infância, 1,00 ($z=13,66$; $p<0,001$) para o diagnóstico atual de TDAH e 0,95 ($z=14,78$; $p<0,001$) para o diagnóstico do subtipo atual. Para o diagnóstico de TOD, foram 1,00 para o diagnóstico na infância ($z=10,64$; $p<0,001$) e 0,89 ($z=9,10$; $p<0,001$) para o diagnóstico atual (Grevet et al., 2005).

As comorbidades psiquiátricas de eixo I foram avaliadas através da entrevista estruturada SCID-IV-R (First et al., 1998). Devido ao pequeno tamanho amostral em alguns diagnósticos, todos os transtornos de ansiedade

foram agrupados em uma única variável. A distribuição percentual dos diversos transtornos de ansiedade está representada na Figura 1. Os diagnósticos de transtorno de conduta e de personalidade anti-social foram obtidos com as seções apropriadas do Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998).

O critério para dependência de nicotina foi fumar diariamente por ao menos um mês. Fumar diariamente está fortemente associado com a dependência de nicotina, visto que o uso diário normalmente inicia quando a dependência já está estabelecida (Mayhew et al., 2000; Wellman et al., 2004). Por esta razão, pode-se considerar que esses indivíduos preenchem os critérios do DSM-IV para a dependência de nicotina.

A avaliação neuropsicológica de todos os pacientes foi realizada por uma única psicóloga treinada (K.K.). Para a avaliação do desempenho cognitivo foram utilizados os subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de Inteligência para adultos - WAIS-R que tem como propósito primordial fornecer informações que possam auxiliar na identificação de estratégias de resolução de problemas e de déficits cognitivos específicos. O subteste vocabulário (o primeiro a ser aplicado) avalia as condições pré-mórbidas da inteligência, habilidade de aprendizagem, compreensão e inteligência geral (verbal) e o subteste cubos (aplicado em seguida) mede a orientação visoespacial, rapidez de execução, integração perceptiva, capacidade de planejamento e organização (Wechsler, 1981).

Análise Estatística

O estudo da influência dos subtestes do WAIS-R sobre cada variável dependente (subtipos e comorbidades com número suficiente de indivíduos para a análise) foi realizado por análises de regressão logística. Em todas as análises o sexo foi incluído como fator, já que o seu efeito sobre os escores no WAIS-R tem sido amplamente documentado na literatura (Lynn e Dai, 1993; Neubauer, 2005). Além disso, o sexo está associado a várias comorbidades nessa amostra (Grevet et al., no prelo)

As regressões foram realizadas em duas etapas, no primeiro passo, cada análise incluiu os efeitos do sexo, WAIS-R (subtestes vocabulário e cubos) e a interação do sexo x WAIS-R. Se o termo de interação fosse significativo, era mantido no modelo, sendo os efeitos principais do sexo e WAIS-R também descritos a partir da mesma análise. Caso o termo de interação não fosse significativo (como foi o caso em todas as análises), era removido do modelo, para que os efeitos principais do sexo e WAIS-R fossem então calculados de maneira mais precisa.

Todos os testes foram bi-caudais para e o nível de significância estabelecido em 0,05. Um grande número de comparações (22) foram realizadas nesse estudo. No entanto, métodos de ajustamento tais como a correção de Bonferroni não são aplicáveis uma vez que o objetivo não é a detecção de associações causais mas a descrição cuidadosa de variações cognitivas com relação à heterogeneidade do TDAH. Embora algumas das diferenças relatadas sejam pequenas, mesmo assim podem levantar novas hipóteses sobre mecanismos fisiopatológicos ou endofenótipos para o TDAH. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS (versão 12, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Entre os pacientes incluídos no presente estudo, aproximadamente 57% foram do subtipo combinado, e 43% do subtipo desatento. A média de idade foi de 34,1 anos ($\pm 11,1$). O número médio de anos de escolaridade foi de 13,6 anos ($\pm 3,6$).

Na presente amostra de pacientes com TDAH, os homens apresentaram escores mais elevados no subteste cubos ($100,2 \pm 12,7$) do que as mulheres ($93,9 \pm 11,9$) ($p < 0.001$). Já no subteste vocabulário, homens ($103,6 \pm 10,0$) e mulheres ($103,8 \pm 8,4$) não apresentaram diferenças significativas. A Tabela 1 apresenta os valores médios obtidos nos subtestes vocabulário e cubos do WAIS-R, de acordo com o sexo, para cada subtipo e presença ou não de comorbidades.

Escore mais baixos no subteste cubos do WAIS-R apresentaram associação significativa com subtipo combinado de TDAH ($p = 0.037$), presença de ao menos um transtorno de ansiedade ($p = 0.026$) e dependência de nicotina ($p = 0.002$), mesmo controlando para o fator sexo (Tabela 2). O subteste cubos não foi associado com as demais comorbidades avaliadas.

Os escores no subteste vocabulário do WAIS-R não apresentaram um efeito significativo na associação com os subtipos ou comorbidades do TDAH.

DISCUSSÃO

O subteste cubos do WAIS-R mostrou-se fortemente associado a várias características relevantes da heterogeneidade do TDAH em adultos. Mais especificamente, escores mais baixos no teste foram associados à frequência mais alta do subtipo combinado, transtorno de ansiedade e dependência de nicotina. Essa associação se manteve após o controle para o efeito do sexo, já que este também está associado aos escores do subteste cubos. Este conjunto de resultados sugere que variações neuropsicológicas influenciam a variabilidade clínica do TDAH em adultos.

As diferenças de sexo no desempenho do subteste cubos do WAIS-R encontradas no nosso estudo são compatíveis com os achados da literatura que apontam para diferenças sutis em aspectos específicos do desempenho cognitivo entre homens e mulheres da população geral. Diferenças de sexo na cognição são relatados em diversos domínios, tais como fluência verbal, habilidades viso-espacial e funcionamento motor (Collaer e Hines, 1995). O fato de, na nossa amostra, os homens apresentarem escores mais elevados nos subteste cubos é coerente com achados prévios da literatura que relatam uma melhor performance cognitiva nas habilidades espaciais e de organização perceptual no sexo masculino (Boor, 1975; Lynn e Daí, 1993; Neubauer et al., 2005). Alguns estudos sugerem que estas diferenças estão relacionadas com a atividade cerebral, especialmente no córtex pré-frontal, consistente com o dimorfismo sexual em algumas regiões cerebrais (Goldstein et al., 2005).

Os resultados encontrados neste estudo com relação ao menor desempenho cognitivo em pacientes fumantes concordam com achados prévios sugerindo que o uso de nicotina está associado a prejuízos cognitivos e

um QI mais baixo (Glass et al., 2005). Tendo em conta os dados preliminares propondo que alguns pacientes fumam como uma forma de auto-medicação para dificuldades cognitivas ou atencionais (Levin e Rezvani, 2002; Newhouse et al., 2004), a performance cognitiva deve ser considerada em estudos futuros sobre o manejo do TDAH e da dependência de nicotina. Além disso, é fundamental a realização de estudos sobre a relação causa-efeito dessa associação, em amostras de diferentes idades.

O desempenho mais baixo no subteste cubos apresentado pelos pacientes do subtipo combinado em nosso estudo são coerentes com os estudos que sugerem que as crianças do subtipo combinado apresentam maiores déficits no funcionamento executivo (Houghton et al., 1999; Klorman et al., 1999; Nigg et al., 2002) e déficits no planejamento e na flexibilidade cognitiva (Klorman et al., 1999) do que as do subtipo desatento. Já em adultos, Gansler et al. (1998) não encontraram diferenças significativas no escore de QI entre os subtipos estudados. No entanto, os autores identificaram diferenças entre os subtipos quanto a outras medidas neuropsicológicas. É possível que o pequeno tamanho amostral ($n = 30$) tenha dificultado a observação das diferenças entre os subtipos relatadas no nosso estudo. Outra possibilidade é que diferenças no perfil de comorbidades da amostra também influenciem a variabilidade nos escores de QI. Nesse sentido, em nosso estudo, o uso de nicotina é mais comum entre os pacientes do subtipo combinado ($\chi^2 = 9,55$; 1g.l.; $P = 0,002$), o que poderia ser, ao menos em parte, responsável pela associação entre o subtipo e o subteste cubos. Isso foi confirmado em uma análise de regressão linear adicional com o QI como variável resposta e dependência de nicotina, subtipo, ansiedade e sexo como preditores. Nessa

análise, o efeito do subtipo deixa de ser significativo, enquanto as demais variáveis mantiveram os seus efeitos individuais (dados não mostrados). Portanto, é provável que o efeito do subtipo pudesse ser melhor explicado pela dependência de nicotina, mas essa questão não pode ser respondida em um estudo transversal.

Os nossos resultados quanto à associação entre o prejuízo no subteste cubos e o aumento na frequência de ansiedade em pacientes com TDAH corroboram resultados prévios obtidos em pacientes sem TDAH. A presença de transtorno de ansiedade foi associada a um desempenho prejudicado no subteste cubos em adultos com transtorno obsessivo-compulsivo (Moritz et al., 2005) ou traço de ansiedade (Buckelew e Hannay, 1986) e em crianças com ansiedade generalizada (Simeon e Ferguson, 1987).

Os dados apresentados neste estudo devem ser analisados no contexto de algumas limitações metodológicas. Os dados desta amostra clínica não são válidos para o conjunto de pacientes com TDAH na população geral. No entanto, o objetivo do presente trabalho não foi à caracterização do TDAH em geral (ou em relação a um grupo controle), mas sim o melhor entendimento dos aspectos relacionados à variabilidade do QI entre os pacientes com TDAH. As relações causa-efeito não podem ser completamente resolvidas no presente desenho transversal de estudo. Estudos futuros de genética ou neuroimagem talvez possam ter mais sucesso nessa tarefa. Os escores nos subtestes cubos e vocabulário já foram avaliados na população brasileira (Nascimento, 2002). O QI total estimado na presente amostra de TDAH está em nível médio ($100,47 \pm 8,66$). Embora não tenhamos identificado nenhum subgrupo de pacientes com QI fora do nível definido por Wechsler (1981) como médio (de 90 até 109), as

variações observadas são significativas e podem orientar novos estudos sobre as bases biológicas da heterogeneidade do TDAH. Estes dados reforçam a perspectiva da ampliação do uso da testagem neuropsicológica como instrumento auxiliar para a determinação de possíveis endofenótipos para o TDAH (Doyle et al.,2005).

Esta é a primeira investigação comparando os escores nos subtestes cubos e vocabulário do WAIS-R em uma amostra relativamente grande de pacientes adultos com TDAH. O estudo mostrou que variações sutis no QI estão associadas a diferenças em frequência clínica de pelo menos duas comorbidades (transtornos de ansiedade e dependência de nicotina). Os novos estudos sobre o tratamento do TDAH em adultos devem levar em conta os correlatos neuropsicológicos da heterogeneidade do transtorno, potencialmente capazes de influenciar os resultados terapêuticos.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos às seguintes agências de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq), Coordenação de Auxílio à Pesquisa de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Auxílio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Fundo de Suporte à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

REFERÊNCIAS

- Ambrosini PJ. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 39:49-58.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with Attention Deficit/Hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:85S-121S.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1211-1221.
- Barkley R, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1204-1210.
- Barkley R, DuPaul G, McMurray M. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:775-789.
- Barkley R. Major life activity and health outcomes associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:10-15.

Berlin L, Bohlin G, Nyberg L, Janols LO. How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol* 2004; 10:1-13.

Biederman J, Faraone SV, Lapey K. Comorbidity of diagnosis. In *Attention Deficit Hiperactivity Disorder* 1992; 335-360. New York: WB Saunders.

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1792-1798.

Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:757-766.

Boor M. WAIS performance differences of male and female psychiatric patients. *J. Clin Psychol* 1975; 31:468-470.

Buckelew SP, Hannay HJ. Relationships among anxiety, defensiveness, sex, task difficulty, and performance on various neuropsychological tasks. *Percept Mot Skills* 1986; 63:711-718.

Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull* 1995; 118:55-107.

Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:774-803.

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, 1998. New York State Psychiatric Institute.
- Gansler DA. Are the Cognitive Subtype in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:776-781.
- Glass JM, Adams KM, Nigg JT, Wong MM, Puttler LI, Buu A, Jester JM, Fitzgerald HE, Zucker RA. Smoking is associated with neurocognitive deficits in alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 2005; 14.
- Goldstein JM, Gol Jerram M, Poldrack R, Anagnoson R, Breiter HC, Markris N, Goodman JM, Tsuang MT, Seidman LJ. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology*. 2005; 19:509-519.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Kalil K, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Belmonte-de-Abreu P (in press). 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*.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:307-310.
- Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2004; 18:485-503.

- Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, Powell L, Carroll A. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *J Child Neurol* 1999; 14:801-805.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617-627.
- Klorman R, Hazel-Fernandez LA, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan JM, Stuebing KK, Shaywitz BA. Executive functioning deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of oppositional defiant or reading disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1148-1155.
- Kollins SH, McClernon JF, Fuemmeler BF. Association Between Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Population-Based Sample of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1142-1114.
- Kooij JJ, Buitelaar JK, Van Den Oord EJ, Furer JW, Rijnders Cat, Hodiament PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005; 35:817-827.
- Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31:533-544.
- Lawrence V, Houghton S, Douglas G, Durkin K, Whiting K, Tannock R. Executive function and ADHD: a comparison of children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. *J Atten Disord* 2004; 7:137-149.

Levin, ED, Rezvani, AH. Nicotinic Treatment for cognitive Dysfunction. *Current Drug Targets- CNS&Neurological Disorders* 2002; 1:347-355.

Lynn R, Dai XY. Sex differences on the Chinese standardization sample of the WAIS-R. *J Genet Psychol* 1993; 154:459-463.

Mayhew KP, Flay BR, Mott JA. Stages in the development of adolescent smoking. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 59:61-81.

Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo, 1995.

Moritz S, Kloss M, Jacobsen D, Kellner M, Andresen B, Fricke S, Kerkhoff G, Sieman C, Hand I. Extent, profile and specificity of visuospatial impairment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27:795-814.

Murphy K, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:147-157.

Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 1996; 37:393-401.

Nascimento E, Figueiredo VL. WISC-III e WAIS-III: Alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para o uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2002; 15:603-612.

- Neubauer AC, Grabner RH, Fink A, Neuper C. Intelligence and neural efficiency: Further evidence of the influence of task content and sex on the brain-IQ relationship. *Cogn Brain Res* 2005; 25:217-225.
- Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:36-46.
- Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological Executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:59-66.
- Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 1995; 7:373-378.
- Rohde LA, Biederman J, Busnelo EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Adhd in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J. Am. Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:716-722.
- Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9:212-918.
- Schmitz M, Cadore L, Paczko M, Kipper L, Chaves M, Rohde LA. Neuropsychological Performance in DSM-IV ADHD subtypes: an Exploratory Study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry* 2002; 47:863-869.
- Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 2006; [Epub ahead of print]

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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* 1998; 20:22-33.

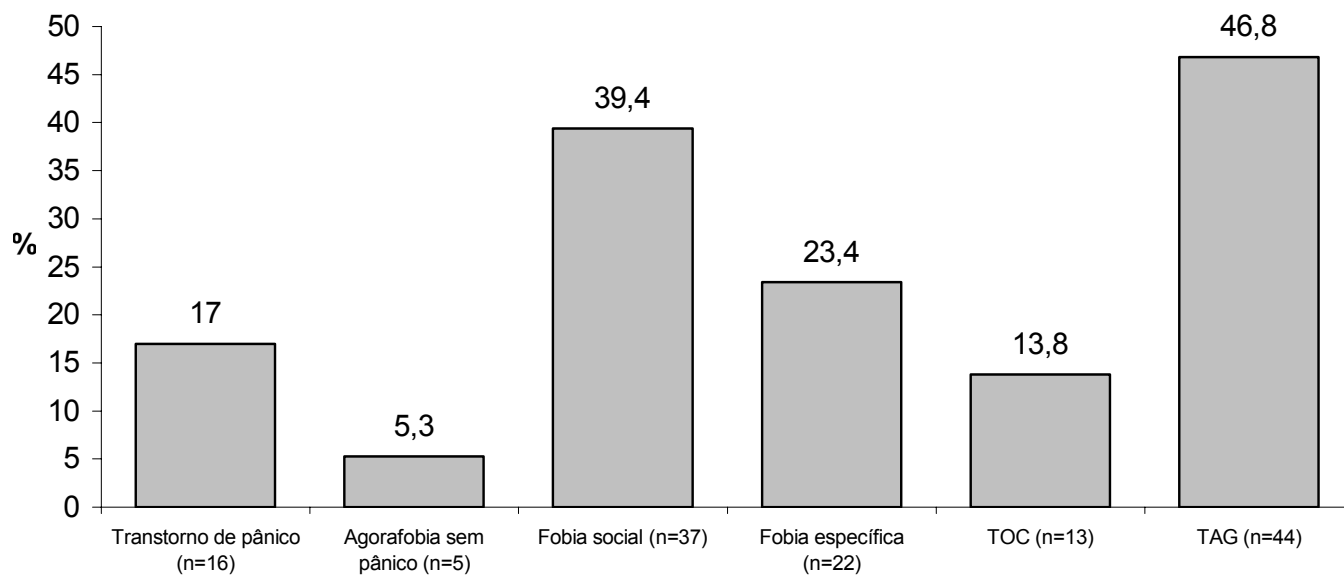
Simeon JG, Ferguson HB. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 1987; 32:570-574.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone, SV. Overview and neurobiology of Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychiatry* 2002; 63:3-9.

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

Wellman RJ, DiFranza JR, Savageau JA, Dussault GF. Short term patterns of early smoking acquisition. *Tob Control* 2004; 13:251-257.

Figura 1: Freqüência de cada transtorno de ansiedade entre os portadores de ao menos um transtorno de ansiedade.



TOC= Transtorno obsessivo-compulsivo

TAG= Transtorno de ansiedade generalizada

TABELA 1 : Escores dos Subtestes do WAIS-R em homens e mulheres em comorbidades ao longo da vida e nos subtipos de TDAH.

	WAIS-R: Cubos				WAIS-R: Vocabulário			
	Mulheres (n=113) Média (DP)		Homens (n=119) Média (DP)		Mulheres (n=113) Média (DP)		Homens (n=119) Média (DP)	
Amostra Total	93,89 (11,91)		100,21 (12,66)		103,81 (8,40)		103,61 (9,98)	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Comorbidades								
Dependência de Nicotina*	n=46 91,52 (12,47)	n=67 95,52 (11,32)	n=57 96,93 (12,24)	n=62 103,23 (12,38)	n=46 101,91 (7,70)	n=67 105,15 (8,66)	n=57 103,33 (10,91)	n=62 103,87 (9,12)
Depressão Maior	n=35 91,71 (11,56)	n=78 94,87 (12,01)	n=23 101,30 (13,07)	n=96 99,95 (12,62)	n=35 104,14 (8,62)	n=78 103,67 (8,35)	n=23 102,17 (8,90)	n=96 103,96 (10,23)
Transtorno de Conduta	n=15 90,00 (12,82)	n=98 94,49 (11,72)	n=35 101,29 (11,46)	n=84 99,76 (13,17)	n=15 99,06 (7,35)	n=98 104,59 (8,33)	n=35 103,29 (11,63)	n=84 103,75 (9,27)
Personalidade Anti-social	n=4 82,50 (12,58)	n=109 94,31 (11,74)	n=14 100,71 (9,78)	n=105 100,14 (13,04)	n=4 102,50 (8,66)	n=109 103,86 (8,42)	n=14 104,29 (12,69)	n=105 103,52 (9,63)
Transtorno Bipolar	n=18 93,24 (12,98)	n=96 94,01 (11,78)	n=20 96,00 (13,34)	n=99 101,06 (12,42)	n=18 104,72 (7,37)	n=96 103,65 (8,60)	n=20 103,50 (11,82)	n=99 103,64 (9,63)
Transtorno de Ansiedade*	n=55 90,91 (11,59)	n=58 96,72 (11,61)	n=39 99,23 (12,95)	n=80 100,69 (12,57)	n=80 104,06 (10,13)	n=58 103,62 (9,26)	n=39 102,69 (9,72)	n=55 104,02 (7,47)
Transtorno Opositor Desafiante	n=53 95,28 (11,66)	n=60 92,67 (12,09)	n=40 101,63 (14,11)	n=79 100,67 (12,68)	n=53 104,15 (7,95)	n=60 103,52 (8,81)	n=40 102,25 (9,67)	n=79 104,30 (10,12)
Abuso de Álcool	n=7 99,29 (13,67)	n=106 93,54 (11,77)	n=23 97,83 (11,95)	n=95 100,95 (12,78)	n=7 105,00 (8,16)	n=106 103,74 (8,44)	n=23 106,52 (8,85)	n=95 103,00 (10,17)
Abuso de Drogas	n=6 100,83 (13,93)	n=108 93,50 (11,74)	n=15 98,00 (12,07)	n=104 100,53 (12,77)	n=6 101,67 (5,16)	n=108 103,94 (8,54)	n=15 100,67 (9,42)	n=104 104,04 (10,03)
Abuso de Álcool e Drogas	n=9 97,78 (12,28)	n=104 93,56 (11,88)	n=30 98,17 (12,21)	n=88 101,08 (12,76)	n=9 104,44 (7,26)	n=104 103,76 (8,51)	n=30 104,00 (9,60)	n=88 103,58 (10,17)
	Desatento	Combinado	Desatento	Combinado	Desatento	Combinado	Desatento	Combinado
Subtipos*								
	n=43 95,93 (12,01)	n=64 92,58 (12,08)	n=50 102,70 (12,34)	n=60 98,84 (13,19)	n=43 104,77 (9,32)	n=64 103,46 (7,85)	n=50 104,50 (8,82)	n=60 104,17 (10,70)

* Variáveis para as quais o subteste cubos apresentou efeito significativo (ver Tabela 2).

O tamanho da amostra para subtipos é menor porque indivíduos do subtipo hiperativo (n=15) foram excluídos devido ao pequeno tamanho amostral.

TABELA 2 : Análise de regressão logística para o papel do WAIS-R cubos sobre os subtipos e comorbidades.

	B	SE	χ^2	df	p	RC (IC)
Variável dependente : subtipo (desatento ou combinado)						
Sexo	0,06	0,29	0,05	1	0,83	1,06 (0,61-1,87)
WAIS-R: cubos	-0,02	0,01	4,37	1	0,04	0,98 (0,96-1,00)
Constante	2,57	1,16	4,91	1	0,03	13,05
Variável dependente : presença de ao menos um transtorno de ansiedade						
Sexo	0,52	0,28	3,44	1	0,06	1,68 (0,97-2,91)
WAIS-R: cubos	-0,03	0,01	4,93	1	0,03	0,98 (0,95-1,00)
Constante	1,82	1,15	2,50	1	0,11	6,20
Variável dependente : dependência de nicotina						
Sexo	-0,54	0,28	3,56	1	0,06	0,59 (0,34-1,02)
WAIS-R: cubos	-0,04	0,01	9,81	1	0,00	0,96 (0,94-0,99)
Constante	3,56	1,18	9,15	1	0,00	35,23

Somente são apresentadas as variáveis dependentes para as quais o WAIS-R teve efeito significativo.

RC = Razão de chances

IC = Intervalo de confiança

3. ARTIGO EM INGLÊS

LOWER BLOCK DESIGN SUBTEST SCORES ARE ASSOCIATED WITH ANXIETY DISORDERS AND NICOTINE DEPENDENCE IN ADULTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Katiane Kalil ¹, Nyvia O. Sousa ¹, Christiane R. Garcia ¹, Marcelo M. Victor ¹,
Aline G. Fischer ¹, Carlos A. I. Salgado ¹, Eugenio H. Grevet ¹, Claiton H. D.
Bau ³, Paulo Belmonte-de-Abreu ^{1,2}

(1) Adult ADHD Outpatient Clinic, Clinical Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

(2) Department of Psychiatry, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

(3) Department of Genetics, Institute of Biosciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Katiane Kalil
Felipe Neri 128/302
Porto Alegre, RS, Brazil
90440-150
katianekalil@ig.com.br

ABSTRACT

Objective: The present study evaluates the association between cognitive performance and heterogeneity-related aspects of the Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults.

Methods: Two hundred and thirty-two (232) patients were evaluated in the adult ADHD outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The diagnosis was based in the DSM-IV criteria and interviews were performed with the Portuguese version of K-SADS-E for ADHD and Oppositional-Defiance Disorder. The presence of Axis 1 psychiatric comorbidities was evaluated with the SCID-IV and the cognitive performance with the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R). The evaluation of the influence of the WAIS-R scores on each dependent variable was performed with logistic regression analysis, controlling for gender.

Results: Lower scores in the block design subtest of WAIS-R were associated with the ADHD combined subtype, nicotine dependence and the presence of at least one anxiety disorder, controlling for gender. The block design subtest did not associated the other comorbidities evaluated. The WAIS-R vocabulary subtest had no significant effect in the association of subtypes or comorbidities of ADHD.

Conclusions: Variations in the block design subtest are associated with the ADHD comorbidity profile and possibly in the use of nicotine as self-medication. The IQ evaluation should be included in future studies about the clinical and therapeutic variability of adult ADHD.

Key-words: Inattention, Hyperactivity, gender, subtype, comorbidities, IQ, block design.

INTRODUCTION

Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a clinical entity characterized by pervasive symptoms of inattention and/or hyperactivity and impulsivity causing significant negative effects on the individual's quality of life (APA, 1994; AACAP, 1997). It is one of the most common psychiatric disorders in childhood and affects 3-6% of school age children in various countries including Brazil (AACAP, 1997; Rohde et al., 1999).

At present, the consensus is that ADHD is not only a childhood syndrome because numerous studies have shown that the symptoms persist into adolescence in at least 70% of cases and continue to affect 50% of adults (AACAP, 1997; Rohde et al., 1999).

It is estimated that 77% of adults with ADHD show psychiatric comorbidities, of which the most common are mood, anxiety, personality and substance abuse disorders (Biederman, 1992; Biederman et al., 1993; Murphy e Barkley, 1996). ADHD predisposes to the abuse and dependency on various substances, including nicotine (Kollins et al., 2005). The use of nicotine is associated with cognitive impairment and lower IQ (Glass et al., 2005). According to some authors (Levin and Rezvani, 2002; Newhouse et al., 2004), ADHD patients may use nicotine as a self-medication for their symptoms. This suggests that nicotine may improve the cognitive performance and the attention span in some patients, and could explain the high percentage of smokers among adults with ADHD (approximately 42%) when compared to controls (approximately 26%) (Lambert et al., 1998; Pomerleau et al., 1995).

ADHD is associated with cognitive disorders, both in children (Berlin, 2004; Biederman et al., 2004; Lawrence et al., 2004), and adults (Biederman et

al., 2004; Murphy et al., 2002). Hervey et al. (2004) in a meta-analysis reviewed 33 adult ADHD studies and verified that the neuropsychological deficits are similar to those described in children studies. The estimated full scale IQ is usually lower in children or adult ADHD patients than controls (Seidman, 2006).

No consensus is found in the literature in relation to differences in cognitive functioning between the ADHD subtypes. While some authors suggest that children of the combined subtype present a poorer performance than those of the inattentive subtype (Houghton et al., 1999; Klorman et al., 1999; Nigg et al., 2002), others point out a greater impairment amongst the inattentives (Barkley et al., 1990). Schmitz et al. (2002) compared 10 adolescents of each subtype (inattentive, hyperactive/impulsive and combined) and did not detect differences between subtypes regarding to the IQ. However, on the basis of the general pattern of the results, the investigators suggested that the combined subtype suffers a more diffuse cognitive impairment than either the inattentive or the hyperactive.

Only one adult ADHD study (Gansler et al., 1998) evaluated the association between IQ and the ADHD subtypes. The authors did not found significant subtype differences in the IQ scores. However, the sample size was small ($n = 30$) and did not evaluate psychiatric comorbidities. The present study evaluates the possible association between the cognitive performance and the clinical variability of adult ADHD in a relatively large sample.

METHODS

Sample

The recruitment process started with local newspaper articles on ADHD. Two hundred and thirty-two self-referred adult ADHD patients of European descent, recruited from September 2002 to December 2005, comprised the initial sample. Approximately 20% of patients were under treatment for ADHD when referred to the neuropsychological evaluation. These patients were asked to abstain from the medication for 48 hours before the neuropsychological battery. The drop-out rate in the study is very small (~5%). Patients were investigated and treated after a screening interview that confirmed ADHD diagnosis. All measurements were performed after recruitment, prior to the initiation of treatment for ADHD. Other exclusion criteria were evidence of clinically significant neurological diseases, current or past history of psychosis and $IQ \leq 70$. The project was approved by the Ethics Committee of the Hospital, and all patients signed an informed consent.

The sample in question was thoroughly characterized from the point of view of severity and psychiatric comorbidities in a previous study (Grevet et al., in press).

Diagnostic Process

The interviewers in this research were all psychiatrists extensively trained in the application of all instruments of the research protocol. ADHD and ODD diagnoses was based in DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) using the respective sections of the Portuguese version of K-SADS-E (Mercadante et al., 1995). The K-SADS-E is a semi-structured interview for

children and adolescents aged 6 to 18 years which assesses current episodes and the severest episode in the past (lifetime) of DSM-IV psychiatric disorders in children (Ambrosini 2000). The only adaptation to adulthood symptoms (Grevet et al., 2005) was the adjustment of the criterion for onset of symptoms to age 12 or earlier instead of 7 or earlier as reported by others, due to operational advantages and diagnostic reliability (Applegate et al., 1997; Barkley and Biederman 1997; Murphy and Barkley 1996; Murphy et al., 2002; Rohde et al., 2000). The Kappa coefficients of interrater agreement for the K-SADS-E were 1.00 ($z=8.19$; $p<0.001$) for the childhood ADHD diagnosis, 0.91 ($z=20.19$; $p<0.001$) for childhood subtype, 1.00 ($z=13.66$; $p<0.001$) for current ADHD diagnosis and 0.95 ($z=14.78$; $p<0.001$) for current subtype diagnosis. Kappa coefficients regarding ODD were 1.00 ($z=10.64$; $p<0.001$) for the childhood diagnosis and 0.89 ($z=9.10$; $p<0.001$) for the current ODD diagnosis (Grevet et al., 2005).

The Axis I psychiatric comorbidities were evaluated using the SCID-IV-R structured interview system (First et al., 1998). All anxiety disorder were pulled together in only one variable, due to the small sample size of the individual diagnoses. The percent distribution of anxiety disorders is in Figure 1. The diagnosis of conduct and anti-social personality disorder was obtained using the appropriate sections of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998).

The criterion for smoking was daily use for at least one month. Daily smoking is strongly related to nicotine dependence, since it usually starts when dependence is already established (Mayhew et al., 2000; Wellman et al., 2004).

For this reason, we consider that these individuals fulfilled DSM-IV criteria for nicotine dependence.

A trained psychologist (K.K.) performed the neuropsychological evaluation of all patients. The vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS -R) were used to evaluate the cognitive performance. The WAIS-R is used essentially to provide information which may help to identify strategies for the solution of problems and specific cognitive deficits. The vocabulary subtest (applied first) evaluates the premorbid conditions of intelligence, learning capacity, comprehension and general intelligence, while the block design subtest (applied afterwards) measures the space/vision orientation, speed of execution, perceptive integration, capacity of planning and organization.

Statistical analyses

The evaluation of the association of the WAIS-R subtests with each dependent variable (subtypes and comorbidities with a sufficient number of individuals for each analysis) was performed by logistical regression analysis. In all analyses, gender was included as a factor, in view of the fact that its significant effect on the WAIS-R scores has been extensively documented in the literature (Lynn and Dai, 1993; Neubauer, 2005). In addition, gender is associated with several comorbidities in this sample (Grevet et al., in press).

The regressions were performed in two steps. First, each analysis included the gender effect; WAIS-R (vocabulary or block design subtests) and the interaction of gender X WAIS-R. If the interaction term was significant, it would be kept in the model, and the main effects of gender and WAIS-R were

also described based on the same analysis. If the interaction term were not significant (as was always the case), it would be removed in order to obtain more precise values for the main effects of gender and Wais-R scores.

All tests were two-tailed for the significance level established of 0.05. A large set of comparisons (22) was performed here. However, adjustment methods such as Bonferroni correction are not applicable since the objective is not the detection of causal associations but the careful description of the cognitive variations according to the heterogeneity of ADHD. Although some of these differences are reported to be very small, they could bring new hypotheses on the pathophysiology mechanisms or endophenotypes for ADHD. The analyses were performed with the SPSS statistical software (version 12, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Approximately 57% of the patients included in this study are of the combined subtype, and 43% are inattentives. The average age was 34.1 years (± 11.1). The average number of years of schooling was 13.6 (± 3.6).

Males presented higher scores in the block design subtest (100.2 ± 12.7) than females (93.9 ± 11.9) ($p < 0.001$). However, in the vocabulary subtest, males (103.6 ± 10.0) and females (103.8 ± 8.4) did not present significant differences. Table 1 presents the average values obtained in the WAIS-R block design and vocabulary subtests, considering gender, for each subtype and observing the presence or not of comorbidities.

Lower scores in the WAIS-R block design subtest presented a significant association with the combined ADHD subtype ($p=0.037$), presence of at least

one anxiety disorder ($p= 0.026$) and nicotine dependence ($p=0.002$), even when controlling for gender (Table 2). The block design subtest was unable to predict the remaining comorbidities evaluated. The scores for the WAIS-R vocabulary subtest had no significant effect in the association of the ADHD subtypes or comorbidities.

DISCUSSION

The WAIS-R block design subtest revealed strong associations with various characteristics relevant to the heterogeneity of adult ADHD. More specifically, individuals of the combined subtype, presence of at least one anxiety disorder, and nicotine dependence present lower scores in the test. It is noteworthy that all analyses were controlled for gender since this factor is known to be associated with block design scores. These results indicate that neuropsychological variations influence the clinical variability of adult ADHD.

The gender differences in the WAIS-R block design performance observed in this study are consistent with the literature that point out subtle differences in specific aspects of the cognitive performance of men and women in the general population. Gender differences in cognition are related to various skills, such as verbal fluency, visual/spatial and motor skills (Collaer and Hines, 1995). The fact that males in our sample presented higher block design scores supports previous findings which reported better cognitive performance in males in the spatial and perceptual organization skills (Boor, 1975; Lynn and Daí, 1993; Neubauer et al., 2005). Some studies suggest that these differences are related to brain activity, especially in the pre-frontal cortex, consistent with the sexual dimorphism in some brain regions (Goldstein et al., 2005).

The present results regarding to lower cognitive performance in nicotine dependents agree with previous findings suggesting that the use of nicotine is associated with cognitive damage and a lower IQ (Glass et al., 2005). Considering the preliminary data proposing that some patients smoke tobacco as a form of self-medication for cognitive or attention difficulties (Levin and Rezvani, 2002; Newhouse et al., 2004), the cognitive performance should be considered in future studies on the management of ADHD and nicotine dependence. Moreover, studies on the cause-effect relationships for this association in each period of the life span are sorely needed.

The lower performance in the block design subtest observed in the combined subtype is consistent with studies showing in combined children a higher impairment in executive function (Houghton et al., 1999; Klorman et al., 1999; Nigg et al., 2002) and planning and cognitive flexibility (Klorman et al., 1999) than in the inattentive subtype. On the other hand, an adult ADHD study did not find significant subtype differences in the IQ scores (Gansler et al., 1998). However, the authors identified subtype differences in other neuropsychological measurements. It is possible that the small sample size of the study ($n = 30$) turned more difficult to detect the subtype difference reported in our study. Another possibility is that differences in the comorbidity profile of the sample also influence the variability in the IQ scores. In this way, in our study, the use of nicotine is more common among the combined subtype patients ($\chi^2 = 9.55$; 1g.l.; $P = 0.002$), which may be responsible, at least in part, for the association between the subtype and the block design scores. This was tested in an additional linear regression analysis with IQ as the response variable and nicotine dependence, subtype, anxiety and gender as predictors.

In this analysis, the effect of the subtype is no longer significant, while the other variables kept their individual effects (data not shown). Therefore, it is likely that the effect of subtype could be better explained by nicotine dependence, but this issue cannot be solved in a transversal study design.

Our results on the association between the lower scores in the block design subtest and the presence of anxiety in ADHD patients is consistent with previous results obtained in non-ADHD samples. The presence of anxiety disorder was associated to a poorer performance in the block design subtest in adults with obsessive-compulsive disorders (Moritz et al., 2005) or trait anxiety (Buckelew and Hannay, 1986), and in children with generalized anxiety disorders (Simeon and Ferguson, 1987).

In analyzing the results presented in this study, some methodological limitations should be born in mind. The data of this clinical sample are not valid for all ADHD patients in the general population. However, the purpose of the investigation was not the characterization of ADHD in general (or in relation to a control group), but to better understand aspects related to the IQ variability in ADHD patients. The cause-effect relationships cannot be completely solved in the present transversal study design. Future genetic or neuroimaging studies may possibly succeed in this task. The scores of the vocabulary and block design subtests have already been evaluated in the Brazilian population (Nascimento, 2002). The full IQ estimated in the present sample is in the mean range (100.47 ± 8.66). Although we did not identify any patient subgroup with IQ outside the level defined by Wechsler (1981) as median (from 90 to 109), the observed variations are significant and may stimulate new studies on the biological basis of the heterogeneity of ADHD. This data reinforce the

perspectives for the application of the neuropsychological evaluation as a source of possible endophenotypes for ADHD (Doyle et al., 2005).

This is the first investigation comparing the scores of the block design and vocabulary WAIS-R subtests in a relatively large sample of adult ADHD patients. Subtle variations in IQ seem to interfere in the comorbidities profile and in the use of nicotine as self-medication. Future studies on adult ADHD should take into account the neuropsychological correlates of the heterogeneity of the disorder, which may influence the therapeutic results.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks are due to the following Brazilian funding agencies: The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS), the Fund for the Support of Research of the Clinical Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA).

REFERENCES

- Ambrosini PJ. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 39:49-58.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with Attention Deficit/Hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:85S-121S.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.
- Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, Ollendick T, Frick PJ, Greenhill L, McBurnett K, Newcorn JH, Kerdyk L, Garfinkel B, Waldman I, Shaffer D. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1211-1221.
- Barkley R, Biederman J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1204-1210.
- Barkley R, DuPaul G, McMurray M. A comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:775-789.

- Barkley R. Major life activity and health outcomes associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:10-15.
- Berlin L, Bohlin G, Nyberg L, Janols LO. How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol* 2004; 10:1-13.
- Biederman J, Faraone SV, Lapey K. Comorbidity of diagnosis. In *Attention Deficit Hiperactivity Disorder* 1992; 335-360. New York: WB Saunders.
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1792-1798.
- Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:757-766.
- Boor M. WAIS performance differences of male and female psychiatric patients. *J. Clin Psychol* 1975; 31:468-470.
- Buckelew SP, Hannay HJ. Relationships among anxiety, defensiveness, sex, task difficulty, and performance on various neuropsychological tasks. *Percept Mot Skills* 1986; 63:711-718.
- Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull* 1995; 118:55-107.
- Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures

of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:774-803.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, patient edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, 1998. New York State Psychiatric Institute.

Gansler DA. Are the Cognitive Subtype in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:776-781.

Glass JM, Adams KM, Nigg JT, Wong MM, Puttler LI, Buu A, Jester JM, Fitzgerald HE, Zucker RA. Smoking is associated with neurocognitive deficits in alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 2005; 14.

Goldstein JM, Gol Jerram M, Poldrack R, Anagnoson R, Breiter HC, Markris N, Goodman JM, Tsuang MT, Seidman LJ. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology*. 2005; 19:509-519.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Kalil K, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Belmonte-de-Abreu P (in press). 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*.

Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Victor MM, Garcia C, Sousa NO, Nerung L, Belmonte-de-Abreu P. Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:307-310.

- Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2004; 18:485-503.
- Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, Powell L, Carroll A. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *J Child Neurol* 1999; 14:801-805.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617-627.
- Klorman R, Hazel-Fernandez LA, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan JM, Stuebing KK, Shaywitz BA. Executive functioning deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of oppositional defiant or reading disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1148-1155.
- Kollins SH, McClernon JF, Fuemmeler BF. Association Between Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Population-Based Sample of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1142-1114.
- Kooij JJ, Buitelaar JK, Van Den Oord EJ, Furer JW, Rijnders Cat, Hodiament PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005; 35:817-827.
- Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31:533-544.

- Lawrence V, Houghton S, Douglas G, Durkin K, Whiting K, Tannock R. Executive function and ADHD: a comparison of children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. *J Atten Disord* 2004; 7:137-149.
- Levin, ED, Rezvani, AH. Nicotinic Treatment for cognitive Dysfunction. *Current Drug Targets- CNS&Neurological Disorders* 2002; 1:347-355.
- Lynn R, Dai XY. Sex differences on the Chinese standardization sample of the WAIS-R. *J Genet Psychol* 1993; 154:459-463.
- Mayhew KP, Flay BR, Mott JA. Stages in the development of adolescent smoking. *Drug and Alcohol Dependence* 2000; 59:61-81.
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosário MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo, 1995.
- Moritz S, Kloss M, Jacobsen D, Kellner M, Andresen B, Fricke S, Kerkhoff G, Sieman C, Hand I. Extent, profile and specificity of visuospatial impairment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27:795-814.
- Murphy K, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:147-157.
- Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comp Psychiatry* 1996; 37:393-401.

- Nascimento E, Figueiredo VL. WISC-III e WAIS-III: Alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para o uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2002; 15:603-612.
- Neubauer AC, Grabner RH, Fink A, Neuper C. Intelligence and neural efficiency: Further evidence of the influence of task content and sex on the brain-IQ relationship. *Cogn Brain Res* 2005; 25:217-225.
- Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:36-46.
- Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological Executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:59-66.
- Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 1995; 7:373-378.
- Rohde LA, Biederman J, Busnelo EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S, Adhd in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions and impairments. *J. Am. Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:716-722.
- Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9:212-918.
- Schmitz M, Cadore L, Paczko M, Kipper L, Chaves M, Rohde LA. Neuropsychological Performance in DSM-IV ADHD subtypes: an Exploratory Study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry* 2002; 47:863-869.

Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev* 2006; [Epub ahead of print]

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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* 1998; 20:22-33.

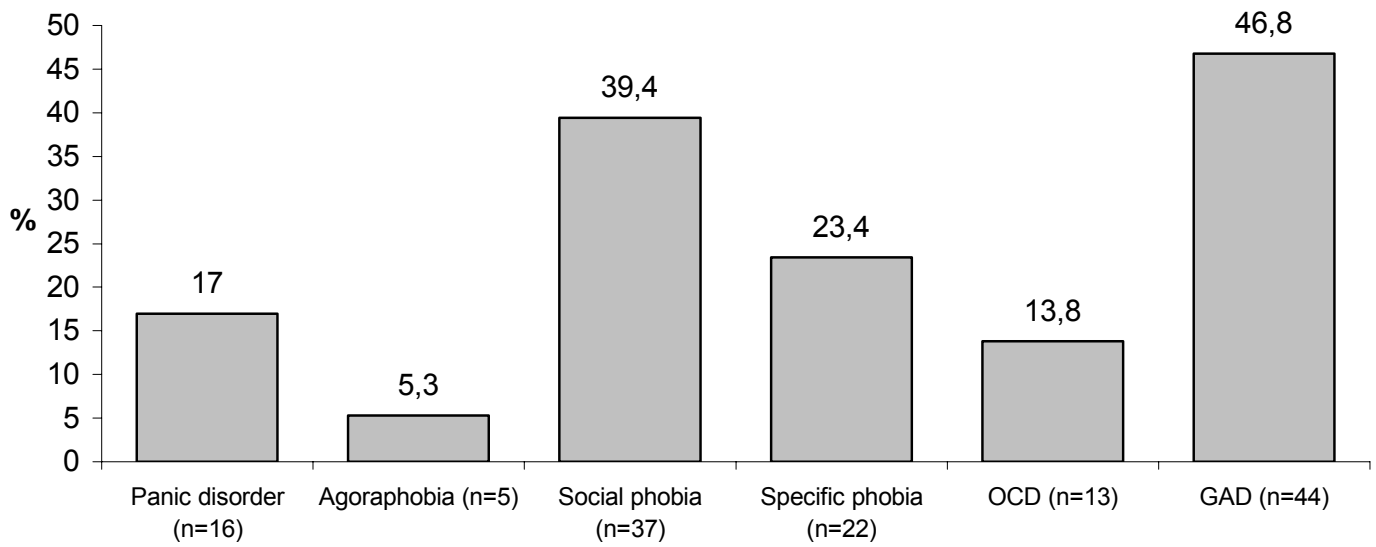
Simeon JG, Ferguson HB. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 1987; 32:570-574.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone, SV. Overview and neurobiology of Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychiatry* 2002; 63:3-9.

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

Wellman RJ, DiFranza JR, Savageau JA, Dussault GF. Short term patterns of early smoking acquisition. *Tob Control* 2004; 13:251-257.

Figure 1: Frequency of each anxiety disorder among patients that present at least one anxiety disorder.



OCD = Obsessive-compulsive disorder

GAD = Generalized anxiety disorder

TABLE 1 : WAIS-R subtests scores in males and females by lifetime comorbidities and ADHD subtypes.

	WAIS-R: Block design				WAIS-R: Vocabulary			
	Females (n=113)		Males (n=119)		Females (n=113)		Males (n=119)	
	Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)	
Total Sample	93.89 (11.91)		100.21 (12.66)		103.81 (8.40)		103.61 (9.98)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Lifetime Comorbidities								
Nicotine dependence*	n=46	n=67	n=57	n=62	n=46	n=67	n=57	n=62
	91.52 (12.47)	95.52 (11.32)	96.93 (12.24)	103.23 (12.38)	101.91 (7.70)	105.15 (8.66)	103.33 (10.91)	103.87 (9.12)
Depression disorder	n=35	n=78	n=23	n=96	n=35	n=78	n=23	n=96
	91.71 (11.56)	94.87 (12.01)	101.30 (13.07)	99.95 (12.62)	104.14 (8.62)	103.67 (8.35)	102.17 (8.90)	103.96 (10.23)
Childhood conduct disorder	n=15	n=98	n=35	n=84	n=15	n=98	n=35	n=84
	90.00 (12.82)	94.49 (11.72)	101.29 (11.46)	99.76 (13.17)	99.06 (7.35)	104.59 (8.33)	103.29 (11.63)	103.75 (9.27)
Anti-social personality	n=4	n=109	n=14	n=105	n=4	n=109	n=14	n=105
	82.50 (12.58)	94.31 (11.74)	100.71 (9.78)	100.14 (13.04)	102.50 (8.66)	103.86 (8.42)	104.29 (12.69)	103.52 (9.63)
Bipolar disorder	n=18	n=96	n=20	n=99	n=18	n=96	n=20	n=99
	93.24 (12.98)	94.01 (11.78)	96.00 (13.34)	101.06 (12.42)	104.72 (7.37)	103.65 (8.60)	103.50 (11.82)	103.64 (9.63)
Anxiety disorder*	n=55	n=58	n=39	n=80	n=80	n=58	n=39	n=55
	90.91 (11.59)	96.72 (11.61)	99.23 (12.95)	100.69 (12.57)	104.06 (10.13)	103.62 (9.26)	102.69 (9.72)	104.02 (7.47)
Oppositional defiant disorder	n=53	n=60	n=40	n=79	n=53	n=60	n=40	n=79
	95.28 (11.66)	92.67 (12.09)	101.63 (14.11)	100.67 (12.68)	104.15 (7.95)	103.52 (8.81)	102.25 (9.67)	104.30 (10.12)
Alcohol abuse	n=7	n=106	n=23	n=95	n=7	n=106	n=23	n=95
	99.29 (13.67)	93.54 (11.77)	97.83 (11.95)	100.95 (12.78)	105.00 (8.16)	103.74 (8.44)	106.52 (8.85)	103.00 (10.17)
Drug abuse	n=6	n=108	n=15	n=104	n=6	n=108	n=15	n=104
	100.83 (13.93)	93.50 (11.74)	98.00 (12.07)	100.53 (12.77)	101.67 (5.16)	103.94 (8.54)	100.67 (9.42)	104.04 (10.03)
Alcohol or drug abuse	n=9	n=104	n=30	n=88	n=9	n=104	n=30	n=88
	97.78 (12.28)	93.56 (11.88)	98.17 (12.21)	101.08 (12.76)	104.44 (7.26)	103.76 (8.51)	104.00 (9.60)	103.58 (10.17)
	Inattentive	Combined	Inattentive	Combined	Inattentive	Combined	Inattentive	Combined
Subtypes*								
	n=43	n=64	n=50	n=60	n=43	n=64	n=50	n=60
	95.93 (12.01)	92.58 (12.08)	102.70 (12.34)	98.84 (13.19)	104.77 (9.32)	103.46 (7.85)	104.50 (8.82)	104.17 (10.70)

* Variable for which the block design subtest presented a significant effect (see Table 2).

The sample size for subtypes is lower because individuals of the hyperactive subtype (n=15) were excluded due to the small sample size

TABLE 2 : Logistic regression analyses for the role of WAIS-R block design in the subtypes and comorbidities.

	B	SE	χ^2	df	p	OR (CI)
Dependent variable: subtype (inattentive or combined)						
Gender	0.06	0.29	0.05	1	0.83	1.06 (0.61-1.87)
WAIS-R: block design	-0.02	0.01	4.37	1	0.04	0.98 (0.96-1.00)
Constant	2.57	1.16	4.91	1	0.03	13.05
Dependent variable: presence of at least one anxiety disorder						
Gender	0.52	0.28	3.44	1	0.06	1.68 (0.97-2.91)
WAIS-R: block design	-0.03	0.01	4.93	1	0.03	0.98 (0.95-1.00)
Constant	1.82	1.15	2.50	1	0.11	6.20
Dependent variable: nicotine dependence						
Gender	-0.54	0.28	3.56	1	0.06	0.59 (0.34-1.02)
WAIS-R: block design	-0.04	0.01	9.81	1	0.00	0.96 (0.94-0.99)
Constant	3.56	1.18	9.15	1	0.00	35.23

Only are presented the dependent variable for which the WAIS-R had a significant effect.

OR = Odds ratio

CI = Confidence interval

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A discussão específica quanto aos resultados obtidos foi apresentada no artigo científico (capítulos 2 e 3). No entanto, serão aqui mencionados alguns aspectos que não puderam ser incluídos no artigo, em função do espaço limitado característico das publicações científicas.

O TDAH é um transtorno neurobiológico, já que os problemas de atenção, funcionamento executivo e cognitivo estão vinculados ao funcionamento inadequado de algumas regiões cerebrais (MICHELE et al., 2005; BUSH et al., 2005). A compreensão inicial das bases neurobiológicas do TDAH possibilitou uma mudança de foco no entendimento do transtorno, abandonando as idéias da moralidade e punição, substituídas pela ciência e tratamento.

Testes neuropsicológicos são usados tanto na área clínica do TDAH, a fim de contribuir no processo diagnóstico e identificar condições comórbidas, como em pesquisa, com o objetivo de caracterizar os prejuízos reais que o TDAH impõe. Além disso, a herdabilidade significativa apresentada por várias medidas neuropsicológicas credencia as mesmas como candidatas a endofenótipos no TDAH (DOYLE et al., 2005).

O trabalho apresentado nesta dissertação faz parte de um projeto maior do ambulatório de déficit de atenção em adultos do HCPA. Soma-se ele aos primeiros artigos, voltados para a confiabilidade diagnóstica (GREVET et al., 2005) e a caracterização geral da amostra (GREVET et al., no prelo). Trata-se de um conjunto inicial de dados que deve servir de base para estudos mais complexos sobre o tema. No momento, está sendo realizada a ampliação da amostra e a aplicação de outros testes neuropsicológicos. Este esforço visa

possibilitar um acréscimo considerável no conhecimento sobre o TDAH em adultos, tendo em vista que a maior parte das pesquisas nesta área tem sido realizadas com amostras de crianças, principalmente em países desenvolvidos.

No presente estudo, foram enfatizados o desempenho cognitivo e suas possíveis associações com aspectos da heterogeneidade do TDAH. O subteste cubos do WAIS-R mostrou-se fortemente associado a várias características relevantes da heterogeneidade do TDAH, sugerindo que variações neuropsicológicas influenciam a variabilidade clínica do TDAH em adultos. Os déficits apontados pelos baixos escores no subteste cubos são compatíveis com as dificuldades que muitos pacientes com TDAH apresentam na vida diária, relacionadas especialmente com a falta de planejamento e organização para o trabalho, gerando dificuldades ocupacionais. Tais dificuldades, mais acentuadas em pacientes ansiosos, poderiam levar ao consumo de nicotina como forma de auto-medicação, já que de fato a nicotina reduz a sintomatologia do TDAH (LEVIN; REZVANI, 2002; NEWHOUSE et al., 2004).

A dependência de nicotina acomete aproximadamente 25% da população adulta de Porto Alegre (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Já na presente amostra de adultos com TDAH, essa prevalência é substancialmente maior (44%). Com isso, a associação observada entre um desempenho cognitivo mais baixo e a dependência de nicotina pode ter implicações importantes, a serem estudadas no futuro, com impactos na saúde pública e na abordagem dessa dependência. Evidentemente, é fundamental a realização de estudos sobre a relação causa-efeito dessa associação, em amostras de diferentes idades. Também é necessário verificar se essa associação ocorre somente entre portadores de TDAH, ou também na população geral.

Estudos prévios (BUCKELEW; HANNAY, 1986; MORITZ et al., 2005; SIMEON; FERGUSON, 1987) demonstraram que a mesma associação entre o prejuízo no subteste cubos e o aumento na frequência de transtornos de ansiedade observada aqui, também é encontrada entre pacientes sem TDAH. No entanto, é possível que o TDAH potencialize essa associação, fazendo com que os pacientes com os dois transtornos apresentem uma dificuldade mais acentuada na execução de tarefas complexas. Uma hipótese a ser testada no futuro é se o tratamento da ansiedade reduziria esse comprometimento.

Das duas medidas utilizadas, apenas o subteste cubos apresentou as associações descritas nesse trabalho. Os escores no subteste vocabulário não apresentaram um efeito significativo na predição dos subtipos ou comorbidades do TDAH. Essas diferenças entre os subtestes poderiam ser devidas a uma falta de sensibilidade do subteste vocabulário para a detecção dos prejuízos neuropsicológicos associados ao TDAH. Também é possível que simplesmente não exista um comprometimento verbal significativo associado ao transtorno. Assim como pacientes com TDAH, comparados os controles, apresentam uma disfunção no córtex cingulado anterior que repercute na função executiva (BUSH et al., 1999), é possível que essa ou outras regiões cerebrais estejam implicadas no menor QI de execução em determinados portadores de TDAH. Infelizmente, poucos estudos de neuroimagem têm sido realizados, especialmente com um tamanho amostral suficiente para investigar também a presença de comorbidades.

Uma possibilidade adicional para a especificidade dos prejuízos no subteste cubos é a de que, no caso do subteste vocabulário, os pacientes utilizariam possivelmente mecanismos compensatórios relacionados a circuitos

cerebrais alternativos. O subteste cubos, por ser uma tarefa mais objetiva, requerendo habilidades específicas e execução no menor tempo possível, talvez não permitisse a utilização desse hipotético mecanismo compensatório.

Os resultados desse estudo devem ser analisados no contexto de suas limitações metodológicas. A amostra em questão é em grande parte auto-referida, com níveis sócio-econômico e de escolaridade elevados, fazendo com que os dados não sejam válidos para a população geral. Como já foi mencionado, estudos de neuroimagem são necessários na busca de correlatos cerebrais para os achados aqui descritos. Os estudos genéticos de associação envolvendo as variáveis neuropsicológicas terão início a partir da ampliação da amostra avaliada nesse estudo. Tais estudos talvez resolvam algumas das dúvidas quanto às relações causa-efeito levantadas. Um grupo controle avaliado com o mesmo protocolo permitiria a avaliação do TDAH como um todo, enquanto o presente estudo foi voltado para a sua heterogeneidade.

O caráter multifatorial do TDAH impõe limitações enormes sobre a sua compreensão. Trata-se de um diagnóstico negligenciado em grande parte dos estudos epidemiológicos já realizados na psiquiatria mundial. Estudos como o aqui apresentado representam parte de um esforço inicial que tenta recuperar o tempo perdido. Felizmente, as ferramentas da ciência moderna são bastante poderosas, e eventualmente permitirão uma compreensão mais detalhada do transtorno e, em conseqüência, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes para cada paciente.

4.1 REFERÊNCIAS DA DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

BUCKELEW, S.P.; HANNAY, H.J. Relationships among anxiety, defensiveness, sex, task difficulty, and performance on various neuropsychological tasks. **Perceptual and motor skills**, v.63, p.711-718, 1986.

BUSH, G.; FRAZIER, J.A.; RAUCH, S.L.; SEIDMAN, L.J.; WHALEN, P.J.; JENIKE, M.A.; ROSEN, B.R.; BIEDERMAN, J. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder revealed by Fmri and the Counting Stroop. **Biological Psychiatry**, v,45, 1542-1552, 1999.

BUSH, G.; VALERA, E.M.; SEIDMAN, L.J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. **Biological Psychiatry**, v.57, p.1273-1284, 2005.

DOYLE, A.E.; FARAONE, S.V.; SEIDMAN, L.J.; WILLCUTT, E.G.; NIGG, J.T.; WALDMAN, I.D. PENNINGTON BF, PEART J, BIEDERMAN J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.46, p.774-803, 2005.

GREVET, E.H.; BAU, C.H.; SALGADO, C.A.; FICHER, A.; KALIL, K.; VICTOR, M.M.; GARCIA, C.; SOUSA, N.O.; BELMONTE-DE-ABREU, P. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**. (in press).

LEVIN, E.D.; REZVANI, A. H. Nicotinic Treatment for cognitive Dysfunction. **Current Drug Targets and Neurological Disorders**, v.1, p.347-355, 2002.

MICHELE, F.; PRICHEP, L.; JOHN, E.R.; CHABOT, R.J. The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. **International Journal of Psychophysiology**, v.58, p.81-93, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Prevalência do tabagismo no Brasil**: dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro: MS, 2004.

MORITZ, S.; KLOSS, M.; JACOBSEN, D.; KELLNER, M.; ANDRESEN, B.; FRICKE, S.; KERKHOFF, G.; SIEMAN, C.; HAND, I. Extent, profile and specificity of visuospatial impairment in obsessive-compulsive disorder (OCD). **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v.27, p.795-814, 2005.

NEWHOUSE, P.A.; POTTER, A.; SINGH, A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. **Current Opinion Pharmacology**, v.4, p.36-46, 2004.

SIMEON, J.G.; FERGUSON, H.B. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.32, p.570-574, 1987.