

ANA KLEINMAN

O uso da atenção como classificador diagnóstico  
em crianças e adolescentes com  
transtorno do humor bipolar e  
transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Beny Lafer

Coorientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

São Paulo

2013

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kleinman, Ana

O uso da atenção como classificador diagnóstico em crianças e adolescentes com transtorno do humor bipolar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade / Ana Kleinman. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Beny Lafer.

Coorientador: Luis Augusto Paim Rohde.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Transtorno de atenção e hiperatividade  
3.Testes neuropsicológicos 4.Criança 5.Adolescente 6.Atenção 7.Reconhecimento automatizado de padrão 8.Classificador 9.*Research Domain Criteria (RDoc)*

USP/FM/DBD-238/13

Dedicatória

---

A minha família, muitos se foram cedo demais, mas não sem deixar exemplos de vida, força e coragem que me acompanham dia a dia.

Ao meu marido, por me manter sempre presente na vida.

Aos meus filhos, que a força de todos que vieram antes os impulsiona em cada novo desafio.

# Agradecimientos

---

Aos pacientes e seus dedicados pais, que, pela busca de se compreenderem melhor e pela esperança em nós médicos, se esforçam em nos ajudar nas pesquisas.

A Beny Lafer, a admiração é tanta que dificilmente conseguirei transmitir em poucas palavras. Ser sua aluna é um privilégio. Agradeço pelo aprendizado científico, sempre instigador, vivido semanalmente. Agradeço pelas nossas reuniões específicas sobre o doutorado, que sempre me iluminaram, e pelos sábios ensinamentos sobre as relações humanas existentes no Proman.

A Luis Augusto Paim Rohde, a sua coorientação foi precisa, sempre com pontuações essenciais que me permitiram melhorar, aprofundar e acreditar neste estudo.

A Sheila Cavalcante Caetano, a nossa troca sempre foi um dos grandes motivadores desta pesquisa. Aprendo demais com você. E, apesar da dor inicial da separação, sei que essa parceria tão forte sempre permanecerá e redescobriremos novas formas de continuar juntas.

A Helena Brentani, este trabalho não existiria sem você. Graças às nossas maravilhosas reuniões, que me ensinaram a pensar “fora da caixa”, é que essas ideias surgiram borbulhantes procurando uma forma de se concretizarem.

A Cristiana Rocca, este estudo não teria acontecido sem o seu olhar, sem a sua incansável dedicação e carinho. Agradeço de coração a oportunidade dessa nossa parceria.

A Ênio Roberto de Andrade, por ter me aberto as portas da Psiquiatria Infantil, do Sepia e por ter sempre acreditado em mim.

A Bernardo dos Santos, por tornar este estudo possível, pelas deliciosas horas de “fosforilação” estatística e pela disponibilidade, sempre alerta, para contornar as minhas angústias matemáticas com calmas explicações.

A Bernardo Gomes, pelo seu apoio, pelo companheirismo, pela cumplicidade, por trazer ao Prothua um olhar construtivo permitindo a consolidação de um grupo coeso e produtivo.

A Edmir Cavalcanti Gurgel Pini Nader, querida amiga, pelo carinho e ajuda irrestrita ao longo de todos esses anos. Como agradeço o nosso incrível reencontro.

Aos colegas Alessandra Bizeli Oliveira Sartori, Silvia Letícia dos Santos, Carolina Moreira, Guilherme Ferreira, Julio Renó Sawada, Ana Maria Teixeira, este trabalho é fruto desse grupo chamado Prothua.

A Taís Albuquerque e suas companheiras pela prontidão e cuidados constantes.

A Cristian Zeni, agradeço todo o carinho, amizade e esforço para tornar a colaboração SP-POA possível.

A todos os colegas do Proman, as nossas reuniões semanais são de um aprendizado constante, agradeço a oportunidade de fazer parte disso.

A José Amaral, meu anjinho eletrônico, agradeço o carinho, a amizade e a disponibilidade de estar sempre pronto para me salvar dos sustos e entraves eletrônicos.

A Karla Almeida e Lena Nabuco Abreu, pelo cuidado constante, pelas risadas e farras que trazem leveza e reenergizam o nosso dia a dia.

A Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, que com muito carinho cuidaram para que tudo desse certo.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro concedido sob a forma de bolsa de estudo.

A meu querido marido, Fernando, agradeço a paciência incondicional nessa longa e eterna formação como psiquiatra infantil. Seu apoio foi essencial para que o equilíbrio permanecesse em nossas vidas e permitisse a construção dessa nossa linda família. Obrigada por me tornar uma pessoa melhor. Palavras dificilmente farão jus ao seu papel na minha vida.

A minha filha, Beatriz, pela paciência de esperar a mamãe trabalhar e mesmo assim, sempre me receber com um sorriso e brilho nos olhos.

Ao meu pequeno que agora chega, pelas longas horas juntos escrevendo e estudando, cada chute nos conectava cada vez mais, e muitos foram muito bem interpretados como um incentivo para continuar escrevendo.

Ao meu pai, Horacio, pelo amor incondicional, pelo cuidado constante e pela certeza de um colo sempre a postos.

A minha irmã, Paula, por desbravar o terreno da Academia e me mostrar que tudo é possível. A meu cunhado Charles e minhas sobrinhas Clara e Inês pelo amor e cuidado sempre tão acolhedores.

A minha avó, Hélène, pelo seu constante olhar de orgulho que me impulsiona a sempre seguir em frente

A minha boadrasta, Sonia e minha família adquirida, Paula, Marcelo, Mariana, Nana e Teteco, pelo apoio e incentivo sempre presentes.

Aos meus sogros, Silvia e Alexandre, nada disso seria possível sem o apoio logístico incondicional de vocês, e o carinho sem precedentes. Realmente me sinto mais uma filha de vocês.

Aos meus cunhados, Mariana, Pedro e Sergio pelo acolhimento e apoio ao longo de todos esses anos de formação. Aos meus sobrinhos Antonio e Joana, que participaram indiretamente dessa tese ao brincar com a Bia enquanto a mamãe trabalhava.

A Eliene Rodrigues Alves, pelas deliciosas risadas, que eu ouvia da minha mesa, durante as brincadeiras com a Bia que me davam mais força, tranquilidade e paz para continuar focada sabendo que a minha pequena estava tão bem atendida e feliz.

Aos meus amigos, seria impossível nomear todos, mas sintam-se todos presentes no meu coração, agradeço pelo apoio e incentivo constantes e por me fazerem acreditar que seria possível.

A meus terapeutas, cada um com uma contribuição valiosa, em especial a Carminha Fagundes, por começar a me abrir os olhos para a possibilidade de uma vida simplesmente feliz.

E a Tânia Maria Ramos Fernandes, que definitivamente consolidou esse caminho neste trabalho que nunca para, sempre incentivando novas conquistas e trazendo novos desafios. A plenitude que sinto hoje é em parte fruto do trabalho maravilhoso realizado por vocês.



Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# Sumário

---

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Resumo

*Abstract*

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | INTRODUÇÃO .....  | 1  |
| 1.1     | A Psiquiatria e as Categorias Diagnósticas .....  | 2  |
| 1.2     | Transtorno do Humor Bipolar na Infância e Adolescência.....   | 8  |
| 1.3     | Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade na Infância e Adolescência .....  | 11 |
| 1.4     | A Comorbidade THB+TDAH.....   | 16 |
| 1.5     | Atenção .....   | 23 |
| 1.6     | Prejuízo da atenção no THB e TDAH.....  | 27 |
| 1.7     | <i>Continuous Performance Test</i> no THB e no TDAH .....   | 28 |
| 1.8     | Reconhecimento de padrões e Classificador .....   | 35 |
| 2       | JUSTIFICATIVA .....   | 39 |
| 3       | OBJETIVOS E HIPÓTESES.....  | 42 |
| 3.1     | Objetivos.....  | 43 |
| 3.2     | Hipóteses.....  | 43 |
| 4       | SUJEITOS E MÉTODOS.....   | 44 |
| 4.1     | Sujeitos.....   | 45 |
| 4.1.1   | Critérios de Inclusão .....   | 45 |
| 4.1.2   | Critérios de exclusão para todos os participantes .....   | 46 |
| 4.2     | Instrumentos de Avaliação e Avaliação clínica.....  | 46 |
| 4.2.1   | Entrevista Psiquiátrica .....   | 46 |
| 4.2.2   | Instrumentos de Avaliação Clínica: .....  | 47 |
| 4.2.2.1 | Escala de Funcionamento Global (CGAS) - <i>Children's Global Assessment Scale</i> .....                                       | 47 |
| 4.2.2.2 | Escala de Gravidade de Depressão - <i>Children's Depression Rating Scale Revised</i> .....                                    | 48 |
| 4.2.2.3 | Escala de Mania de Young - <i>Young Mania Rating Scale</i> .....  | 48 |
| 4.2.2.4 | Escala MTA Swanson, Nolan e Pelham – Versão IV - <i>MTA Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV</i> .....                | 49 |
| 4.2.2.5 | Escala Socioeconômica e Demográfica das Classes - Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisas de Mercado (ABIPEME)..... | 49 |
| 4.2.2.6 | WASI - Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler - <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i> .....                 | 50 |
| 4.3     | Avaliação da Atenção .....  | 50 |
| 4.4     | Análise Estatística .....   | 54 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.5   | Aspectos éticos .....  | 55  |
| 5     | RESULTADOS .....   | 57  |
| 5.1   | Características sócio-demográficas da amostra .....                                | 59  |
| 5.2   | Características clínicas da amostra .....  | 60  |
| 5.3   | Avaliação da Atenção .....   | 62  |
| 5.3.1 | Reconhecimento de padrões .....  | 62  |
| 5.3.2 | Características sócio-demográficas e clínicas dos<br>novos agrupamentos A e B..... | 65  |
| 5.3.3 | Resultados do CPT II.....  | 67  |
| 5.3.4 | Análise discriminante linear .....   | 72  |
| 6     | DISCUSSÃO .....  | 75  |
| 7     | CONCLUSÃO.....   | 98  |
| 8     | REFERÊNCIAS .....  | 100 |

Listas

---

## Lista de Abreviaturas e Siglas

|          |   |
|----------|---|
| ABIPEME  | Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisas de Mercado  |
| AF       | Antecedentes Familiares   |
| APA      | Associação Psiquiátrica Americana   |
| CAPPesq  | Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa  |
| CBCL     | <i>Child Behavior Checklist</i>   |
| CDRS-R   | <i>Children's Depression Rating Scale, Revised</i>  |
| CGAS     | Escala de Funcionamento Global - <i>Children's Global Assessment Scale</i>  |
| CID      | Classificação Internacional das Doenças   |
| COBY     | <i>Course and Outcome of Bipolar Youth Study</i>  |
| CPT      | Teste de desempenho contínuo - <i>Continuous Performance Test</i>   |
| CPT II   | <i>Conners' Continuous Performance Test</i><br>Variáveis do CPT II:<br>$\beta$ Estilo de Resposta<br>d' Detectabilidade<br>IIE intervalo interestímulo<br>TR Tempo de reação<br>TR(EP) Erro padrão do tempo de reação<br>TR(EP)Bloco Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco<br>TR(EP)IIE Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo<br>TRBloco Mudanças de tempo de reação por Bloco<br>TRIIE Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo |
| DSM      | Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )  |
| EUA      | Estados Unidos da América   |
| HC-FMUSP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo   |

|           |  |
|-----------|--|
| K-SADS    | <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-Sads)</i>  |
| K-SADS-E  | Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar – Versão Epidemiológica ( <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-Sads) - Epidemiologic Version</i> )                  |
| K-SADS-PL | Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar – Versão Atual e ao Longo da Vida ( <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-Sads) - Present and Lifetime Version</i> ) |
| MTA       | <i>Multimodality Treatment Study</i>   |
| NIMH      | Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA - <i>National Institute of Mental Health</i>  |
| ProCAB    | Ambulatório de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul  |
| Prodah    | Ambulatório de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul  |
| QI        | Quociente de Inteligência  |
| RDC       | Critérios para Pesquisa Diagnóstica - <i>Research Diagnostic Criteria</i>  |
| RDoC      | Critérios de Domínio para Pesquisa - <i>Research Domain Criteria</i>   |
| SEPIA     | Serviço de Psiquiatria Infantil do Instituto de Psiquiatria, HC-FMUSP  |
| SNAP-IV   | <i>Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV</i>  |
| TC        | Transtorno de Conduta  |
| TDAH      | transtorno de déficit de atenção e hiperatividade  |
| THB       | transtorno do humor bipolar  |
| THB SOE   | transtorno do humor bipolar sem outra especificação  |
| THBIA     | Transtorno do Humor Bipolar na Infância e Adolescência   |
| TOC       | Transtorno Obsessivo-Compulsivo  |
| TOD       | Transtorno Opositor Desafiador   |
| WASI      | Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler - <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>   |
| WCST      | <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>   |
| YMRS      | Escala de Young para Mania - <i>Young Mania Rating Scale</i>   |

## Lista de Tabelas

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 -  | Diferenças encontradas nos critérios diagnósticos do TDAH entre o DSM-IV e a CID 10 .....   | 12 |
| Tabela 2 -  | Estudos da literatura que avaliaram a atenção em pacientes com THB. Em cinza os quatro estudos que avaliaram concomitantemente pacientes com THB, TDAH e/ou THB+TDAH..... | 33 |
| Tabela 3 -  | Dados sócio-demográficos e análise estatística em crianças e adolescentes com THB, TDAH, THB+TDAH e controles.....  | 59 |
| Tabela 4 -  | Dados clínicos e análise estatística em crianças e adolescentes com THB, TDAH e THB+TDAH.....   | 61 |
| Tabela 5 -  | Relação entre os novos agrupamentos A e B e os grupos de origem: THB, TDAH, THB+TDAH e controles .....  | 64 |
| Tabela 6 -  | Características sócio-demográficas e análise estatística dos novos agrupamentos A e B .....   | 65 |
| Tabela 7 -  | Características clínicas e análise estatística dos novos agrupamentos A e B.....  | 66 |
| Tabela 8 -  | Média e desvio padrão das 12 variáveis do CPT II nos grupos de origem: controles, THB, TDAH e THB+TDAH .....  | 68 |
| Tabela 9 -  | Média e desvio padrão das 12 variáveis do CPT II dos novos agrupamentos A e B .....   | 70 |
| Tabela 10 - | Número de indivíduos classificados em cada subgrupo A e B a partir da análise discriminante linear em relação à amostra desse estudo .....                                | 73 |
| Tabela 11 - | Número de indivíduos classificados em cada subgrupo A' e B' a partir da análise discriminante linear em relação à validação cruzada.....                                  | 73 |
| Tabela 12 - | Número de indivíduos classificados nos diferentes grupos de origem a partir da análise discriminante linear em relação à amostra desse estudo.....                        | 74 |
| Tabela 13 - | Número de indivíduos classificados nos diferentes grupos de origem a partir da análise discriminante linear em relação à validação cruzada .....                          | 74 |



## Lista de Figuras

- Figura 1 - Sintomas de TDAH descritos no DSM-IV que também podem se observar na mania bipolar ..... 18
- Figura 2 - Sintomas da mania bipolar descritos no DSM-IV que também podem se observar no TDAH ..... 18
- Figura 3 - Sintomas de TDAH e de mania bipolar descritos no DSM-IV que não apresentam sobreposição ..... 19

## Lista de Gráficos

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1 - Comparação entre crianças e adolescentes com THB, TDAH e controles em relação aos critérios presentes no DSM-IV tanto para o diagnóstico de THB quanto para TDAH. Adaptado de Geller <i>et al.</i> (2002b). ..... | 20 |
| Gráfico 2 - Comparação entre crianças e adolescentes com THB, TDAH e controles em relação aos critérios diagnósticos do DSM-IV para mania. Adaptado de Geller <i>et al.</i> (2002b).....                                      | 21 |
| Gráfico 3 - Frequência de sintomas presentes em crianças e adolescentes com THB em mania. Adaptado de Kowatch <i>et al.</i> (2005b) .....   | 23 |
| Gráfico 4 - Resultado obtido nas doze variáveis do CPT II em quatro indivíduos do nosso estudo: THB, TDAH, THB+TDAH e controle.....   | 63 |
| Gráfico 5 - Médias das variáveis dos CPT II nos grupos de origem controles, THB, TDAH e THB+TDAH .....  | 69 |
| Gráfico 6 - Médias das variáveis dos CPT II nos novos agrupamentos A e B. ....  | 71 |

Resumo

---

Kleinman A. *O uso da atenção como classificador diagnóstico em crianças e adolescentes com transtorno do humor bipolar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O desenvolvimento de novas tecnologias vem contribuindo para um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, mas os resultados ainda são controversos e não parecem ser específicos para cada diagnóstico. As altas taxas de comorbidade também questionam as características principais de um diagnóstico específico. Em 2009, o Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA iniciou um projeto chamado *Research Domain Criteria* (RDoC) com o objetivo de desenvolver novas classificações para a pesquisa baseadas em dimensões de comportamentos observáveis associadas a medidas neurobiológicas. Para o estudo da fisiopatologia da comorbidade entre duas doenças mentais, esta proposta sugere que se execute o estudo de sintomas compartilhados e não partir de dois grupos diagnósticos distintos. Na psiquiatria infantil, as altas taxas de comorbidade entre o transtorno do humor bipolar (THB) e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) são um tema controverso. O prejuízo na atenção é um forte candidato para um estudo com a metodologia proposta pelo RDoC visto que os poucos estudos que avaliaram concomitantemente a atenção em jovens com THB e TDAH apresentaram resultados contraditórios. Um dos testes mais utilizados para o estudo da atenção em THB e TDAH é o *Continuous Performance Test* (CPT). Nossos objetivos foram: 1. Verificar qual é o melhor agrupamento dos sujeitos através dos resultados do *Conner's Continuous Performance Test* (CPT II) independentemente do grupo de origem (THB, TDAH, THB+TDAH, controles); 2. Construir um classificador baseado nos resultados do CPT II; 3. Avaliar a acurácia do classificador em relação aos grupos de origem; 4. Avaliar a acurácia do classificador em relação aos novos agrupamentos encontrados. **Resultados:** Foram avaliados 10 sujeitos com THB, 23 com TDAH, 33 com THB+TDAH e 18 controles com idades entre 12 e 17 anos. A melhor divisão dos sujeitos, baseada nos resultados do CPT II, foi em dois novos subgrupos. Grupo A com 35 sujeitos composto de: 30% THB, 52,2% TDAH, 51,5% THB+TDAH, e 16,7% controles. Grupo B com 49 sujeitos: 70% THB, 47,8% TDAH, 48,5% THB+TDAH, e 83,3% controles. O grupo A comparado com o B apresentou um prejuízo funcional maior evidenciado por médias significativamente mais altas no CPT II, com uma diferença significativa em oito das 12 variáveis do CPT II: omissão ( $p=0,0003$ ), comissão ( $p=0,00000002$ ), erro padrão (EP) do tempo de reação (TR) ( $p=1,7 \times 10^{-20}$ ), variabilidade do EP ( $p=4,3 \times 10^{-22}$ ), detectabilidade ( $p=0,000008$ ), perseveração ( $p=0,0000001$ ), TR por intervalo interestímulo (IIE) ( $p=4,7 \times 10^{-10}$ ) e TR(EP)IIE ( $p=1,5 \times 10^{-13}$ ). Foi possível construir um classificador baseado nas doze variáveis do CPT II, sendo sua acurácia de 98,8% em relação a nossa amostra e 95,2% em relação à validação cruzada confirmando a consistência desses novos grupos. As principais variáveis do CPT II usadas na função discriminante desses novos agrupamentos foram: variabilidade do erro padrão, erro padrão de TR e erro padrão de TR por

intervalo interestímulo. Não houve diferença estatística em nenhuma das variáveis do CPT II quando realizamos a comparação tradicional entre THB, TDAH, THB+TDAH, e controles; e a acurácia do classificador para esses grupos foi mais baixa, de 40,5% na nossa amostra e 23,8% na validação cruzada. **Discussão:** Esses resultados evidenciam a heterogeneidade encontrada nas respostas do CPT II pelos grupos THB, TDAH, THB+TDAH, e controles. As três medidas que mais influenciaram a diferenciação entre os novos agrupamentos A e B foram as que medem a variação no tempo de resposta, que é um dos prejuízos mais replicados no TDAH e também está associada com THB. Essa variabilidade de resposta aumentada é sugerida como um marcador endofenotípico inespecífico de psicopatologia. **Conclusão:** Nossos achados refletem a heterogeneidade encontrada em pacientes classificados através de categorias diagnósticas vigentes e sugerem que a abordagem da metodologia do RDoC pode ser de grande valia para a melhor compreensão dos transtornos psiquiátricos que acometem crianças e adolescentes. Essa metodologia pode identificar subgrupos com diferenças relevantes do ponto de vista neurobiológico contribuindo para a melhor compreensão da fisiopatologia dos transtornos e promovendo caminhos nos quais a pesquisa pode trazer benefícios para decisões clínicas.

**Descritores:** 1. Transtorno bipolar 2. Transtorno de atenção e hiperatividade 3. Testes neuropsicológicos 4. Criança 5. Adolescente 6. Atenção 7. Reconhecimento automatizado de padrão 8. Classificador 9. *Research Domain Criteria (RDoC)*

## *Abstract*

---

Kleinman A. *Attention-based classification pattern in youths with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

The better understanding of psychiatric disorders' pathophysiology is undeniable. Yet, the results are still replete of controversy and are not diagnostic specific. Categorical approach analysis implicitly involves the notion of a unitary entity, not taking into account the acknowledged heterogeneity present in clinical diagnoses. High comorbidity rates also raises questions about the core features of a specific diagnosis. For this purpose, the National Institute of Mental Health has initiated the Research Domain Criteria (RDoC) project. Instead of using disorders categories as the basis for grouping individuals, RDoC suggests to find relevant dimensions that can cut across traditional disorders. The starting point suggested to study comorbid disorders should be shared symptoms and behaviors, instead of two distinct diagnostic groups. One of the strongest controversies in child psychiatry is the high comorbidity rate between bipolar disorder (BD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Distractibility, one of the most common symptoms in BD and ADHD could be a good candidate for an RDoC unit of analysis. Our aim was first to study the patterns of attention based on the Conners' Continuous Performance Test (CPTII) results in youth with BD, ADHD, BD+ADHD and controls; followed by developing a classifier to compare the classification accuracy of this new formed groups and the original diagnostic ones. **Results:** 18 healthy controls, 23 patients with ADHD, 33 BD+ADHD and 10 BD were assessed. Using cluster analysis, the entire sample was best clustered in two new groups, A and B, based on the twelve CPT II variables performance, independently of the original diagnoses. 35 subjects in group A: 30% BD, 52.2% ADHD, 51.5% BD+ADHD and 16.7% controls. 49 individuals in group B: 70% BD, 47.8% ADHD, 48.5% BD+ADHD and 83.3% controls. Group A presented a greater impairment exhibited by higher means in all CPTII variables, SNAP-IV means, and lower CGAS means. When we compared the CPT II variables performance between the new clustered groups A and B we found eight out of the twelve CPT II measures that were statistically significant: omission ( $p=0.0003$ ), commission ( $p=0.0000002$ ), standard error (SE) of hit reaction time (RT) ( $p=1.7 \times 10^{-20}$ ), variability of SE ( $p=4.3 \times 10^{-22}$ ), detectability ( $p=0.000008$ ), perseveration ( $p=0.0000001$ ), hit RT by interstimulus interval (ISI) ( $p=4.7 \times 10^{-10}$ ) and hit RT SE ISI. We found high cross-validated classification accuracy for A and B groups: 95.2%. The stronger CPT II variables in the discriminative pattern were: variability of standard error ranking first, followed by hit RT SE, hit RT SE ISI. There were no statistically significant differences in any of the CPT II measures when comparing the four original groups (BD, ADHD, BD+ADHD, controls). The cross-validated classification accuracy based on the CPT II measures performance in order to classify subjects in the original four groups was much lower (23.8%). **Discussion:** These results highlight the heterogeneity of CPT II responses among each of the four original groups: BD, ADHD, BD+ADHD and controls. The three variables that most influenced the new clustered groups were the ones that measure

variability of response time. Response time variability is one of the most replicated deficits in ADHD and increased intrasubject variability in response time was also associated with BD. Intrasubject variability could be a nonspecific endophenotypic marker for psychopathology. Our results are consistent with this finding, and suggest that at least a subgroup of children and adolescents may share this attentional trait marker. **Conclusion:** In summary, our findings highlighted the heterogeneity of patients clustered by categorical diagnostic classification. In addition, our classificatory exercise supports the concept behind new approaches like the RDoC framework for child and adolescent psychiatry. It can define meaningful clinical subgroups for the purpose of pathophysiological studies and treatment selection, and provide a pathway by which research findings can be translated into changes in clinical decision making.

**Descriptors:** 1. Bipolar disorder 2. Attention-deficit/hyperactivity disorder 3. Neuropsychological Tests 4. Children 5. Adolescents 6. Attention 7. Pattern recognition, automated 8. Classifier 9. *Research Domain Criteria (RDoC)*



# 1 - Introdução

---

## 1.1 A PSIQUIATRIA E AS CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS

A psiquiatria vive nos últimos anos um período desafiador. Por um lado, o desenvolvimento de novas tecnologias contribuiu para um conhecimento cada vez mais aprofundado da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Por outro, ainda há muitos resultados controversos e os achados não parecem ser específicos para cada diagnóstico determinado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*) IV ou pela Classificação Internacional das Doenças (CID) 10.

A contribuição dos manuais diagnósticos - o DSM e a CID - para o desenvolvimento da psiquiatria é inquestionável. Esses manuais baseiam-se na fenomenologia dos transtornos observados e permitem uma organização dos transtornos mentais que não contam com testes biológicos para confirmação diagnóstica. Assim, descrições e critérios diagnósticos claros são necessários para que haja confiabilidade de que o diagnóstico esteja sendo realizado da mesma forma, independentemente do local no qual o indivíduo se encontra (Hyman, 2010; Morris; Cuthbert, 2012). A falta de uma taxonomia adequada e de alcance internacional, por exemplo, identificou erroneamente uma prevalência aumentada de esquizofrenia nos Estados Unidos da América (EUA) em relação à Grã-Bretanha em um estudo de 1972 (Cooper *et al.*, 1972). Uma pesquisa organizada, produtiva e passível de diálogo entre as culturas do mundo todo foi possível apenas a partir desses manuais diagnósticos. Apesar de inúmeras descrições e classificações fazerem parte da história da psiquiatria (Cordás *et al.*, 2011),

as doenças mentais aparecem nos manuais classificatórios, vigentes atualmente, apenas em 1949 na CID 6 e em 1952 no DSM-I. Consolidou-se, então, o reconhecimento da necessidade de uma taxonomia que pudesse ser usada internacionalmente para o estudo das doenças mentais (<http://www.who.int/classifications/icd/en/HistoryOfICD.pdf>). Os manuais CID 6, 7, 8 assim como o DSM-I e II, não refletiam um consenso entre os especialistas em relação à melhor forma de classificar as doenças mentais (<http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm-history-of-the-manual>). Foi com a publicação de Robins e Guze em 1970 que a validação dos transtornos psiquiátricos como construtos mais delimitados começou a se delinear (Regier *et al.*, 2009). Esses autores definiram cinco critérios para validação de um transtorno psiquiátrico baseado em agregação de sintomas, testes laboratoriais, separação clara de outros transtornos, curso longitudinal e agregação familiar (Robins; Guze, 1970). Em 1972, Feighner e colaboradores publicaram um artigo com critérios diagnósticos para 14 transtornos mentais; o objetivo era sistematizar os critérios utilizados com o intuito de possibilitar a comparação entre diferentes centros clínicos e promover uma melhor comunicação entre diferentes pesquisadores (Feighner *et al.*, 1972). Os critérios de Feighner são considerados, por alguns autores, como os primeiros a operacionalizar de forma sistemática critérios diagnósticos específicos para esses transtornos psiquiátricos e tiveram uma influência significativa na elaboração do *Research Diagnostic Criteria* (RDC - Critérios para Pesquisa Diagnóstica) e do DSM-III (Spitzer *et al.*, 1978; Kendler *et al.*, 2010). O RDC seguiu no mesmo caminho dos

critérios de Feighner. Alguns transtornos foram adicionados totalizando 25 categorias principais e alteraram-se os critérios e os nomes dados a alguns transtornos psiquiátricos, sempre com o intuito de criar categorias cada vez mais específicas com critérios de inclusão e exclusão bem definidos (Spitzer *et al.*, 1978). Esses autores ressaltavam a importância da revisão constante dos critérios utilizados incorporando os novos achados que ocorriam constantemente nos estudos realizados (Spitzer *et al.*, 1978). Foi em 1980 com a publicação do DSM-III que o uso de critérios diagnósticos se disseminou. Este manual introduziu inovações metodológicas importantes em relação às versões anteriores, como incorporar as linhas de pensamentos vigentes descritas anteriormente, explicitando os critérios diagnósticos, introduzindo um sistema multiaxial e uma postura descritiva que tentava ser o mais neutra possível respeitando as diferentes hipóteses etiológicas vigentes. Isso se deve ao intenso trabalho empírico na construção e validação de critérios diagnósticos claros e do desenvolvimento de entrevistas semiestruturadas (<http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm-history-of-the-manual>). A expectativa dos autores do DSM-III era a construção de um manual que possibilitaria a validação dos diferentes transtornos baseados nos critérios de Robins e Guze (1970). Entretanto, à medida que as pesquisas se desenvolviam ficou claro que essa expectativa não se cumpriria, visto que, por exemplo, muitas vezes era difícil diferenciar dois diagnósticos pelas altas taxas de comorbidade ou uma mesma medicação apresentava eficácia em mais de uma doença (Regier *et al.*, 2009). Em 1987, a Associação Psiquiátrica Americana (APA) nomeou um

grupo para revisar e corrigir algumas inconsistências encontradas no DSM-III, o que culminou com a publicação do DSM-III-R, e sete anos após, em 1994, o DSM-IV (<http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm-history-of-the-manual>). Cada vez mais as modificações basearam-se em evidências científicas e os profissionais responsáveis pelo DSM-IV e pela CID 10, publicada em 1992, trabalharam de forma próxima para tentar homogeneizar ambas as classificações. Entretanto, há diferenças entre esses manuais que geram conflitos, como por exemplo, indivíduos claramente em sofrimento diagnosticados por uma classificação e não pela outra. Andrews *et al.* (1999) encontraram uma concordância entre esses manuais de 68% nos diagnósticos psiquiátricos em geral, 83% nos episódios depressivos, 64% no transtorno obsessivo-compulsivo e 35% no transtorno de estresse pós traumático, entre outros. O esforço para diminuir as divergências entre esses manuais permanece no DSM-V e CID 11 (Regier *et al.*, 2013).

Dois pontos relevantes que regem o racional desses manuais são amplamente discutidos atualmente. O primeiro é que, para abarcarem a heterogeneidade existente na vida real, é possível se fazer o diagnóstico dos diferentes transtornos pela presença de um número pré-determinado de sintomas existentes em uma lista; conseqüentemente temos um grupo de indivíduos com o mesmo diagnóstico, porém, eventualmente com muito poucos sintomas similares (Hyman, 2010). Essa questão trouxe complicações às pesquisas que interpretam indivíduos com um mesmo diagnóstico como um grupo homogêneo de pessoas (Morris; Cuthbert, 2012). Soma-se a isso que as categorias e os critérios diagnósticos usados

nesses manuais são anteriores a todo o conhecimento advindo hoje da neurociência e provavelmente não refletem disfunções em circuitos cerebrais específicos e alterações comportamentais associadas (Morris; Cuthbert, 2012). O segundo ponto são as altas taxas de comorbidade encontradas na população. As altas taxas de comorbidade questionam a estrutura e as hipóteses nas quais se baseiam as diretrizes desses manuais (Regier *et al.*, 2009; Hyman, 2010; Phillips *et al.*, 2012). Como descrito anteriormente, acreditava-se que deveria haver uma separação clara entre dois transtornos, o que não é compatível com as altas taxas de comorbidades descritas atualmente (Sullivan; Kendler, 1998; Kendell; Jablensky, 2003).

A estabilidade dos diagnósticos ao longo do tempo e em diferentes culturas e as altas taxas de agregação familiar e hereditariedade de inúmeros diagnósticos reforçam a validade desses manuais (Hyman, 2010). Entretanto, alguns autores advogam também que a força desses manuais foi tal que as pesquisas começaram a ser “comandadas” por esses critérios, dado que as perguntas realizadas na pesquisa eram norteadas pelas categorias criadas nesses manuais (Hyman, 2010). A forte influência desses manuais se dá em parte pela desatenção de clínicos e pesquisadores à história da construção desses manuais. A proposta era criar categorias diagnósticas justificadas pelo objetivo de organizar e explicar a complexidade da experiência clínica e assim inferir possíveis prognósticos e tratamentos adequados (Kendell; Jablensky, 2003). Entretanto, o uso de uma nomenclatura oficial, precisa, acompanhada de uma definição complexa dos transtornos psiquiátricos nos manuais diagnósticos levou à crença de

uma realidade concreta não discutível (Kendell; Jablensky, 2003). Além disso, seu uso foi cada vez menos uma questão de escolha visto que inúmeras instituições científicas exigiam o uso do DSM para financiar as pesquisas e revistas solicitavam o seu uso para a publicação dos estudos (Hyman, 2010).

Neste contexto o Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA (*National Institute of Mental Health* - NIMH) iniciou um projeto chamado *Research Domain Criteria* (RDoC – Critérios de Domínio para Pesquisa) com o objetivo de desenvolver novas classificações para a pesquisa baseadas em dimensões de comportamentos observáveis e medidas neurobiológicas (<http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>). Este projeto sugere uma nova abordagem para as pesquisas psiquiátricas. Ao invés do uso das categorias diagnósticas tradicionais para agrupar os indivíduos, o RDoC sugere a busca de dimensões relevantes que estejam presentes em mais de um diagnóstico. Desta forma, muda-se o ponto de partida dos estudos de pacientes agrupados a partir de categorias diagnósticas para outras possíveis unidades de análise como variáveis independentes (Morris; Cuthbert, 2012). Os estudos atuais se baseiam, na grande maioria, em diagnósticos categóricos como variáveis independentes, ou seja a divisão dos sujeitos é realizada a partir da presença ou ausência de determinados diagnósticos clínicos e em seguida avalia-se a característica em estudo. A proposta aqui seria a de que qualquer variável poderia ser considerada com o intuito de dividir os sujeitos em estudo, como por exemplo, o desempenho em um teste cognitivo, ou em uma escala

clínica (Morris; Cuthbert, 2012). Este projeto não tem por objetivo substituir os manuais diagnósticos atuais e sim promover um paradigma diferente na pesquisa psiquiátrica estimulando desenhos de estudos que sejam independentes desses manuais. Para o estudo da fisiopatologia da comorbidade entre duas doenças mentais, este projeto sugere que ela seja estudada a partir de sintomas e comportamentos compartilhados e não a partir de dois grupos diagnósticos distintos (Morris; Cuthbert, 2012).

Na psiquiatria da infância e adolescência, um exemplo típico das dificuldades geradas pelas classificações atuais são as altas taxas de comorbidade entre transtorno do humor bipolar (THB) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (DelBello *et al.*, 2004; Birmaher *et al.*, 2006; Patel *et al.*, 2006; Singh *et al.*, 2009).

## **1.2 TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

O Transtorno do Humor Bipolar na infância e adolescência (THBIA), como diversas doenças psiquiátricas na população infantil, passou por diversas etapas até de fato ser considerado um diagnóstico possível. Primeiro houve a descrença de que essa doença pudesse acometer crianças, em seguida iniciou-se a investigação com o uso dos mesmos critérios que os usados no adulto, porém, fruto do desenvolvimento cognitivo, afetivo e social, e possivelmente relacionado, entre outros, com a maturidade neurológica, muitas vezes os sintomas têm uma apresentação diferente daquela relatada no adulto. Ou seja, percebeu-se que os critérios



usados em adultos não descreviam adequadamente os casos encontrados na infância; iniciou-se, então, o estudo de quais são as peculiaridades dessa faixa etária.

A prevalência de THBIA foi de 2,9% em um estudo com mais de 10.000 adolescentes entre 13 e 18 anos (Merikangas *et al.*, 2010). Uma meta-análise incluindo 12 estudos, somando aproximadamente 16.000 jovens entre sete e 21 anos encontrou uma taxa de 1,2% para THB tipo I, 1,8% para THB incluindo os casos de transtorno do humor bipolar sem outra especificação (THB SOE), e uma taxa de 2,7% incluindo participantes com 12 anos ou mais (Van Meter *et al.*, 2011). Apesar da possibilidade de identificarmos sintomas específicos de cada polo, depressivo e maníaco, tanto pela rapidez da oscilação de um para o outro quanto por períodos nos quais há presença dos sintomas dos dois polos, estado misto, o quadro clínico apresentado pelas crianças é, na maioria das vezes, complexo. O curso do THBIA frequentemente se apresenta com estados mistos, ciclagem ultrarrápida (pelo menos quatro ciclos por mês) ou ultra-ultrarrápida (ciclagem diária) e presença de psicopatologia crônica, com sintomas interepisódicos (Tillman; Geller, 2003). As taxas de recuperação são altas, entretanto, as taxas de recorrências são preocupantes (Birmaher; Pavuluri, 2007b). Estudos naturalísticos mostram uma recuperação entre 70 e 100% dos casos, porém, a recorrência dos sintomas, em um período de 2 a 5 anos, ocorreu em até 80% dessas crianças/adolescentes (Geller *et al.*, 2004; Pavuluri *et al.*, 2005; Birmaher *et al.*, 2006; Birmaher, 2007a; Birmaher; Pavuluri, 2007b). A presença de sintomas psicóticos também é frequente

nessa faixa etária (de 16% a 88%) (Geller *et al.*, 2002a; Pavuluri *et al.*, 2004; Birmaher *et al.*, 2006) assim como de tentativa de suicídio (de 33 a 47%) (Bhangoo *et al.*, 2003; Goldstein *et al.*, 2005).

O comprometimento funcional dessas crianças é significativo. Adolescentes diagnosticados com THBIA apresentam níveis significativamente piores de funcionamento e o dobro de tentativas de suicídio do que adolescentes com transtorno depressivo maior (Lewinsohn *et al.*, 1995). O THBIA afeta o desenvolvimento psicossocial normal da criança, assim como aumenta o risco para abuso de substâncias, problemas acadêmicos, sociais e legais (Pavuluri *et al.*, 2005; Axelson *et al.*, 2006; Birmaher; Pavuluri, 2007b). Também foram encontrados impactos negativos na família, no casal, nos relacionamentos com os irmãos e nas finanças da família (Birmaher, 2007a).

Uma característica marcante desta população são as altas taxas de comorbidades. Em amostras ambulatoriais, as taxas de comorbidades foram: 59 a 71% com TDAH; 38 a 71% com Transtorno Opositor Desafiador (TOD), 7 a 35% com Transtornos de Conduta (TC), 17 a 59% com Transtornos Ansiosos, 38% com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), e 2 a 35% com abuso de substâncias (Faraone *et al.*, 1997; Kowatch *et al.*, 2000; Caetano *et al.*, 2006). A presença de comorbidade foi significativa também em uma amostra da comunidade em indivíduos com THB-SOE: 11% de TDAH, 22% de abuso de substâncias e transtornos disruptivos e 33% com ansiedade (Lewinsohn *et al.*, 1995; Lewinsohn *et al.*, 2003).

### **1.3 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**

O TDAH é uma das doenças mais estudadas na psiquiatria da infância e adolescência. Os principais sintomas que acometem esses indivíduos podem ser agrupados em três dimensões: déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade (Biederman; Faraone, 2005). O TDAH é um dos exemplos da arbitrariedade dos critérios diagnósticos descritos nos manuais vigentes. Os sintomas descritos no DSM-IV e na CID 10 são similares, porém, o modo como o diagnóstico é estabelecido na clínica difere consideravelmente. O diagnóstico pelo DSM-IV é mais facilmente realizado do que pela CID 10. Esta exige sintomas em todas as 3 dimensões e esses sintomas devem estar presentes em pelo menos dois ambientes, e o DSM-IV não. Essas diferenças estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Diferenças encontradas nos critérios diagnósticos do TDAH entre o DSM-IV e a CID 10

| <b>TDAH pelo DMS - IV</b>  | <b>Transtorno Hiperkinético pela CID 10</b>   |
|--|---|
| Pelo menos 6 sintomas de desatenção<br>E/OU<br>Pelo menos 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade     | Pelo menos 8 sintomas de desatenção<br>E<br>Pelo menos 3 sintomas de hiperatividade<br>E<br>Pelo menos 1 sintoma de impulsividade |
| Prejuízo funcional em mais de um ambiente  | Todos os sintomas presentes em pelo menos dois ambientes  |
| 3 tipos possíveis:<br>Predominantemente desatento<br>Predominantemente hiperativo/impulsivo<br>Combinado | Apenas 1 tipo possível  |

Legenda: TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Polanczyk *et al.* (2007), através de uma revisão sistemática associada a uma análise de metaregressão com 171.756 indivíduos provenientes de 102 estudos, demonstraram uma prevalência estimada de TDAH de 5,29% em crianças e adolescentes. Este estudo identificou que as principais variáveis associadas a taxas diferentes de prevalência foram: variações metodológicas como necessidade de prejuízo funcional para a realização do diagnóstico, critérios diagnósticos usados (DSM-IV e CID 10), e fonte de informação (pais, professores); ressaltando a heterogeneidade de uma mesma categoria diagnóstica dependendo dos critérios utilizados (Polanczyk *et al.*, 2007). O prejuízo funcional dessas crianças é significativo, tanto no âmbito escolar, quanto no social, familiar e ocupacional (Biederman *et al.*, 2004b). Ao contrário do que se acreditava antigamente, sabe-se que muitos

desses prejuízos persistem na idade adulta. Estudos de seguimento de mais de 10 anos mostraram que a remissão funcional da sintomatologia ocorreu apenas em 20% da amostra e a evolução desses indivíduos é acompanhada de um alto risco de comorbidades com outras doenças psiquiátricas, assim como prejuízos psicossociais, educacionais e neuropsicológicos (Biederman *et al.*, 2010a; Biederman *et al.*, 2010b; Biederman *et al.*, 2012a). Os fatores preditivos associados ao TDAH após 11 anos de seguimento foram: prejuízos funcionais causados pelo TDAH, exposição à psicopatologia materna e comorbidade psiquiátrica com TOD, TC, THB e ansiedade (Biederman *et al.*, 2011a).

Outra característica que vem sendo cada vez mais estudada nos indivíduos com TDAH, porém ainda não descrita nos manuais vigentes, é o chamado déficit na autorregulação emocional. Esse déficit caracteriza-se por um prejuízo na autorregulação da ativação fisiológica causada por emoções fortes, dificuldade de inibir comportamentos inapropriados em resposta a emoções positivas ou negativas, dificuldade de retomar o foco atencional após emoções significativas e desorganização do comportamento frente a emoções fortes (Biederman *et al.*, 2012c). Esses sintomas parecem contribuir com os prejuízos significativos das crianças com TDAH nos estudos longitudinais (Biederman *et al.*, 2012c). Apesar de alguns estudos na literatura sugerirem que essa sintomatologia - chamada de desregulação afetiva - é independente da presença de THB (Barkley; Murphy, 2010; Rosen; Epstein, 2010), ainda não há evidências suficientes para confirmar se essa sintomatologia ocorre de forma totalmente independente da

comorbidade com outra psicopatologia como o THB (Biederman *et al.*, 2012c). Por exemplo, Rosen e Epstein (2010) demonstraram características diferentes em relação à desregulação afetiva em crianças com THB com um padrão mais episódico, do que em pacientes com TDAH, nos quais o padrão foi mais crônico. No estudo de Barkley e Murphy (2010) o objetivo era avaliar a presença de impulsividade emocional entre adultos com TDAH, e também avaliar a contribuição dessa sintomatologia no prejuízo diário desses indivíduos. Este estudo comparou adultos com e sem TDAH e adultos encaminhados para avaliação clínica, porém com outros diagnósticos (transtornos ansiosos [43%], uso/abuso de substâncias [15%], transtornos do humor [12%], transtornos de aprendizagem [4%], problemas conjugais [4%], transtornos de ajustamento [4%], transtornos de personalidade [1%], TOD [1%] e 17% não fecharam nenhum diagnóstico psiquiátrico). Eles encontraram taxas significativamente mais altas de sintomas relacionados com impulsividade emocional em indivíduos com TDAH (indivíduos se descreviam: impacientes, baixa tolerância a frustração, facilmente raivosos, temperamento “quente”, irritabilidade aumentada e emocionalmente mais excitáveis) e esses sintomas contribuíram significativamente com os prejuízos funcionais do dia a dia experimentados por esses indivíduos, independentemente dos sintomas do TDAH em si (Barkley; Murphy, 2010). Biederman *et al.* (2012b) compararam crianças com TDAH e desregulação afetiva, crianças com TDAH sem desregulação afetiva, crianças com a comorbidade TDAH+THB, controles e seus familiares. O *Child Behavior Checklist* (CBCL) (Achenbach, 1991) foi usado tanto para o diagnóstico da

desregulação afetiva como do THB. O diagnóstico dependia da soma da pontuação nos domínios atenção, agressividade e ansiedade/depressão do CBCL. Entre 180 e 210 essas crianças foram classificadas com desregulação afetiva e acima de 210, com THB. O objetivo era analisar se os perfis relacionados ao CBCL em relação à desregulação afetiva e em relação ao THB eram mais frequentes em familiares. Não foram encontradas taxas diferentes de desregulação afetiva entre os familiares dos probandos com TDAH + desregulação afetiva; porém, foram encontradas taxas mais altas do perfil CBCL-THB em familiares das crianças com a comorbidade THB+TDAH. O estudo questiona se a desregulação afetiva e o THB são duas entidades diferentes ou se fazem parte de um continuum, pois as taxas de desregulação afetiva em familiares aumentaram conforme os escores no CBCL aumentavam (Biederman *et al.*, 2012b). Uma limitação do estudo anterior é que o perfil CBCL-THB ainda não é consenso na literatura para realizar o diagnóstico desses indivíduos. O perfil CBCL-THB mostrou consistência em uma meta-análise de sete estudos que utilizaram o CBCL em suas amostras com crianças e adolescentes com THB (Mick *et al.*, 2003). O objetivo da meta-análise não era avaliar a capacidade diagnóstica deste instrumento e sim avaliar quais comportamentos estavam mais associados com o THB. Neste estudo, crianças e adolescentes com THB apresentaram T escores elevados, acima de 70, nos domínios atenção, agressividade e ansiedade/depressão (Mick *et al.*, 2003). Entretanto, esse perfil CLCB-THB ainda não é consenso na literatura (Youngstrom *et al.*, 2005; Holtmann *et al.*, 2008). Os sintomas afetivos influenciam o quadro

clínico e o prognóstico em indivíduos com TDAH, assim como dificultam a compreensão dos limites entre diferentes diagnósticos.

#### **1.4 A COMORBIDADE THB+TDAH**

Uma comorbidade pode ser definida como dois ou mais transtornos, com etiopatogenias diferentes, presentes no mesmo indivíduo em um período de tempo determinado. Cada transtorno deve contribuir de forma distinta com a apresentação clínica naquele indivíduo (Vella *et al.*, 2000).

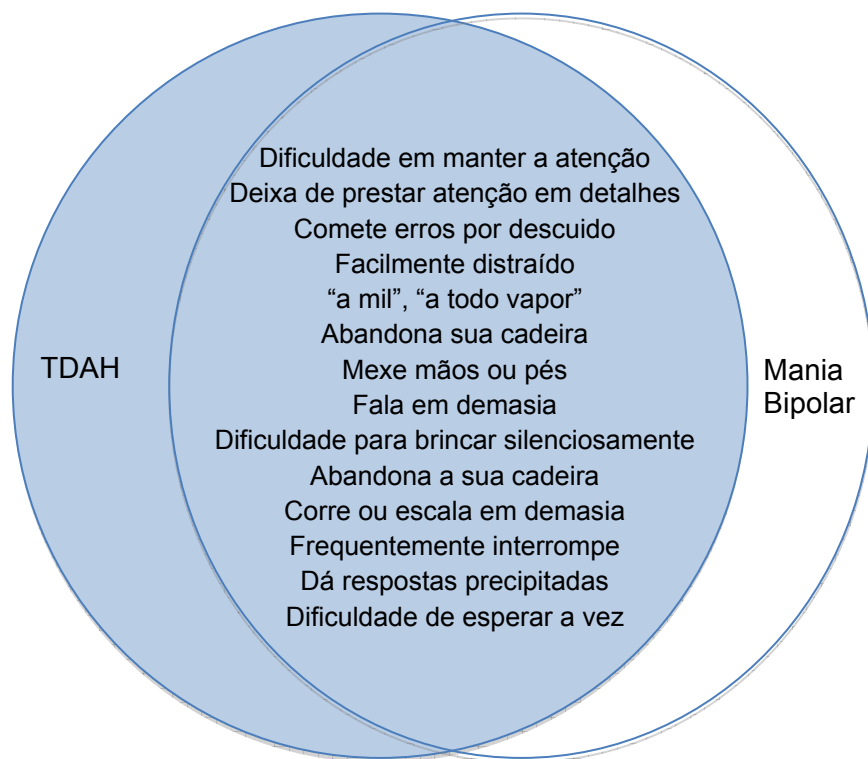
O TDAH além de ser a comorbidade mais frequente com THB em crianças e adolescentes é o principal diagnóstico diferencial (Geller *et al.*, 2002b). Existe uma bidirecionalidade entre o THBIA e o TDAH: não apenas temos altas taxas de TDAH em crianças com THB, mas também temos altas taxas de THB em crianças com TDAH. Existe também uma agregação do ponto de vista familiar. O maior estudo familiar já realizado foi publicado em 2013 e a amostra consistiu em 19 THB e 61 familiares de primeiro grau, 220 THB+TDAH com 626 familiares, 162 TDAH com 511 familiares e 136 controles com 411 familiares (Biederman *et al.*, 2013). Entrevistas semiestruturadas foram utilizadas nos probandos assim como em seus familiares e os resultados foram: o THB foi mais frequente em familiares de pacientes com THB e com a comorbidade THB+TDAH; da mesma forma, o TDAH ocorreu com mais frequência em familiares de indivíduos com TDAH e com a comorbidade THB+TDAH; enquanto a comorbidade THB+TDAH só ocorreu com maior frequência em familiares de indivíduos com THB+TDAH. O estudo concluiu que a comorbidade THB+TDAH é um subtipo distinto das



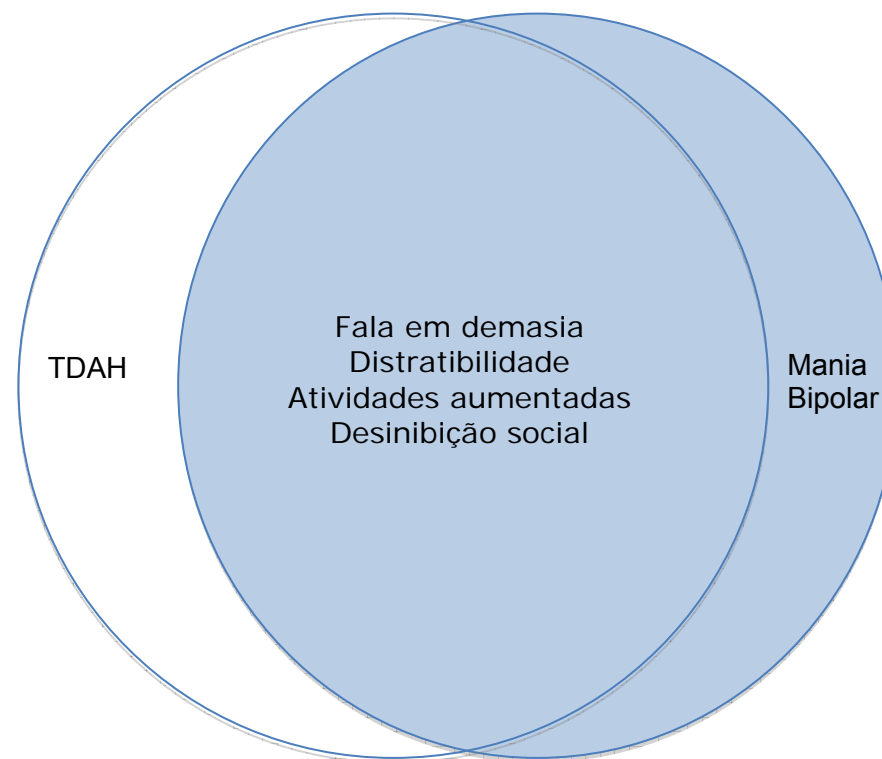
formas não comórbidas: THB ou TDAH. Este estudo é consistente com os achados de Wozniak *et al.* (1995) e Faraone *et al.* (2001). Outro estudo recente, porém, não encontrou essa agregação, mas diferentemente dos estudos citados anteriormente que usaram entrevista semiestruturadas para realizar os diagnósticos, este estudo utilizou um questionário com sintomas (Arnold *et al.*, 2012).

A fisiopatologia dessa comorbidade é desconhecida (Singh *et al.*, 2006). O TDAH parece ser para a psiquiatria infantil o que a mania é para a psiquiatria de adulto: comportamento hiperativo, desatenção, impulsividade, irritabilidade e concentração diminuída (Miklowitz; Chang, 2008). O diagnóstico diferencial entre TDAH e THBIA é considerado o mais desafiador da psiquiatria infantil e a comorbidade entre esses diagnósticos, a mais controversa da literatura (Singh *et al.*, 2006). O diagnóstico correto, o tratamento adequado e o prognóstico dessas crianças se complicam quando esses transtornos ocorrem em conjunto (Angold; Costello, 1993; Biederman *et al.*, 2004a; Arnold *et al.*, 2011).

A dificuldade para diferenciar esses transtornos ocorre pela marcante sobreposição de sintomas. A seguir três figuras adaptadas de Zepf (2009) que mostram os sintomas descritos nos critérios diagnósticos de TDAH e que também estão presentes na mania bipolar (Figura 1); os sintomas descritos nos critérios diagnósticos do THB – mania – e que também estão presentes no TDAH (Figura 2); e os sintomas exclusivos de cada diagnóstico (Figura 3) (Zepf, 2009).

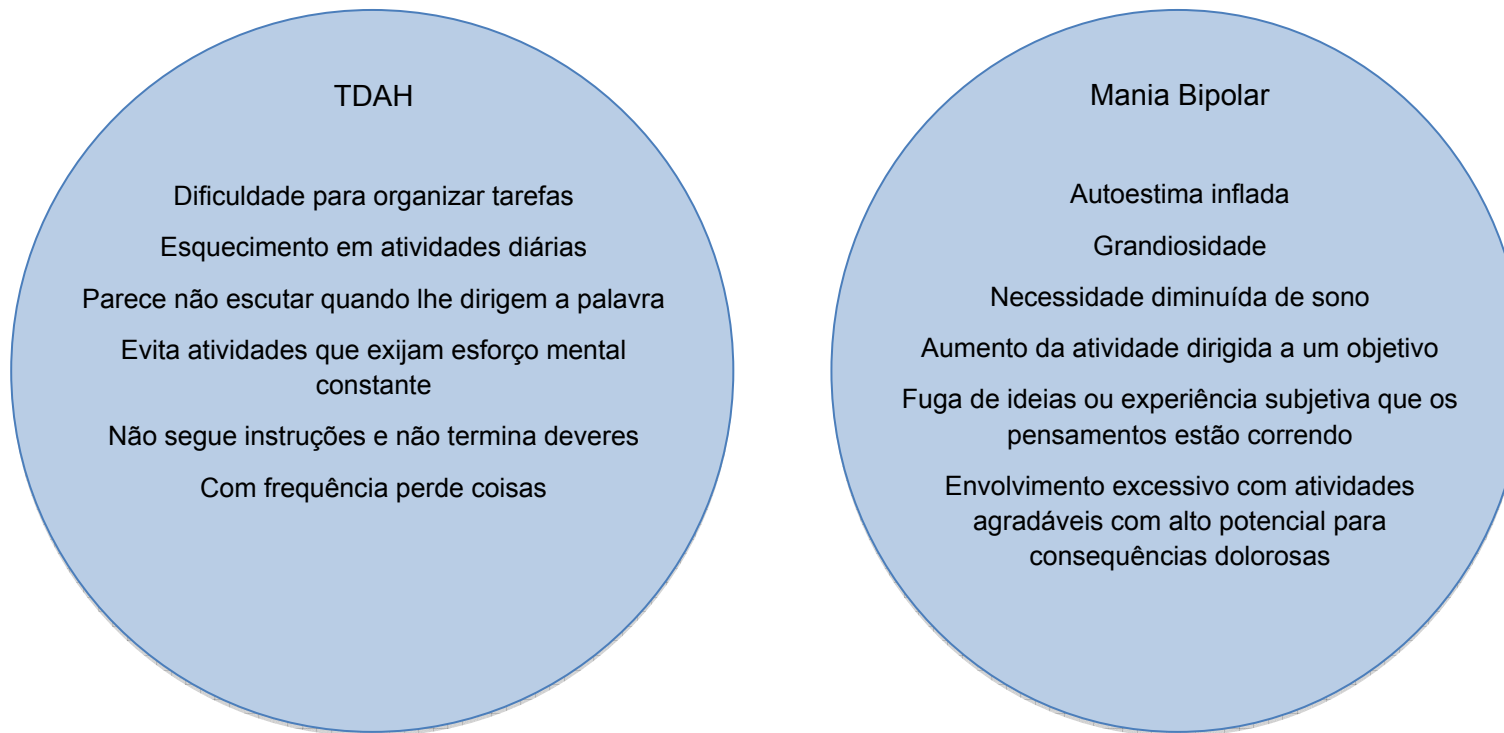


**Figura 1-** Sintomas de TDAH descritos no DSM-IV que também podem se observar na mania bipolar



**Figura 2-** Sintomas da mania bipolar descritos no DSM-IV que também podem se observar no TDAH

Legenda: TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

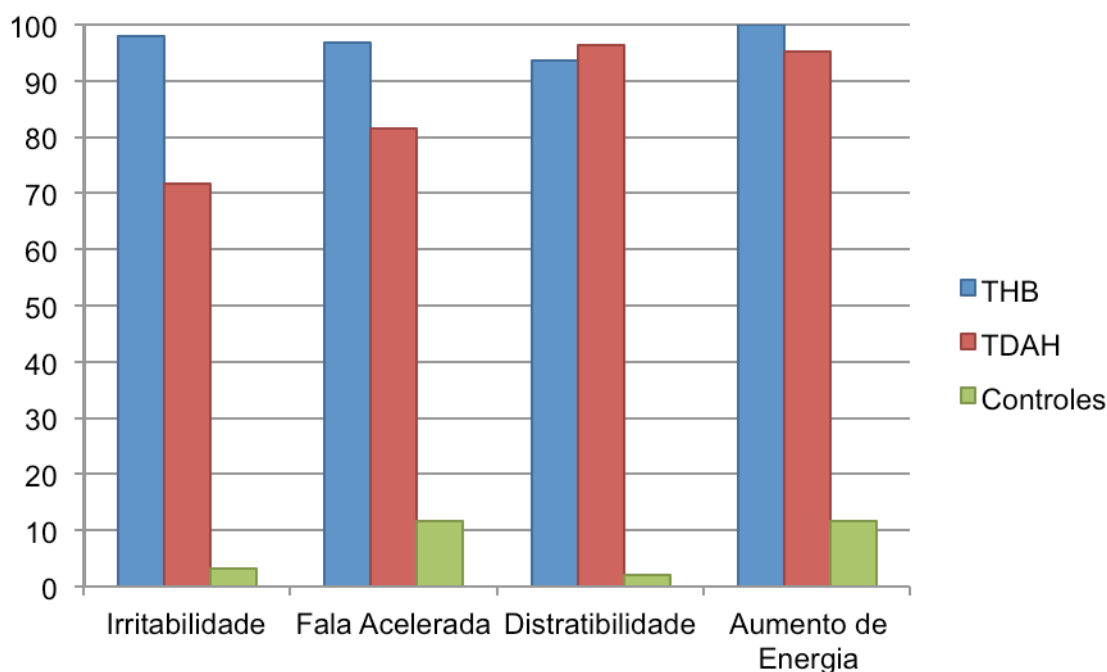


**Figura 3-** Sintomas de TDAH e de mania bipolar descritos no DSM-IV que não apresentam sobreposição

Legenda: TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

A sobreposição de sintomas é marcante e muito frequente nos dois diagnósticos. A seguir um gráfico que mostra, em crianças com THB e com TDAH, a frequência de sintomas descritos no DSM-IV nos critérios diagnósticos de ambos os transtornos.

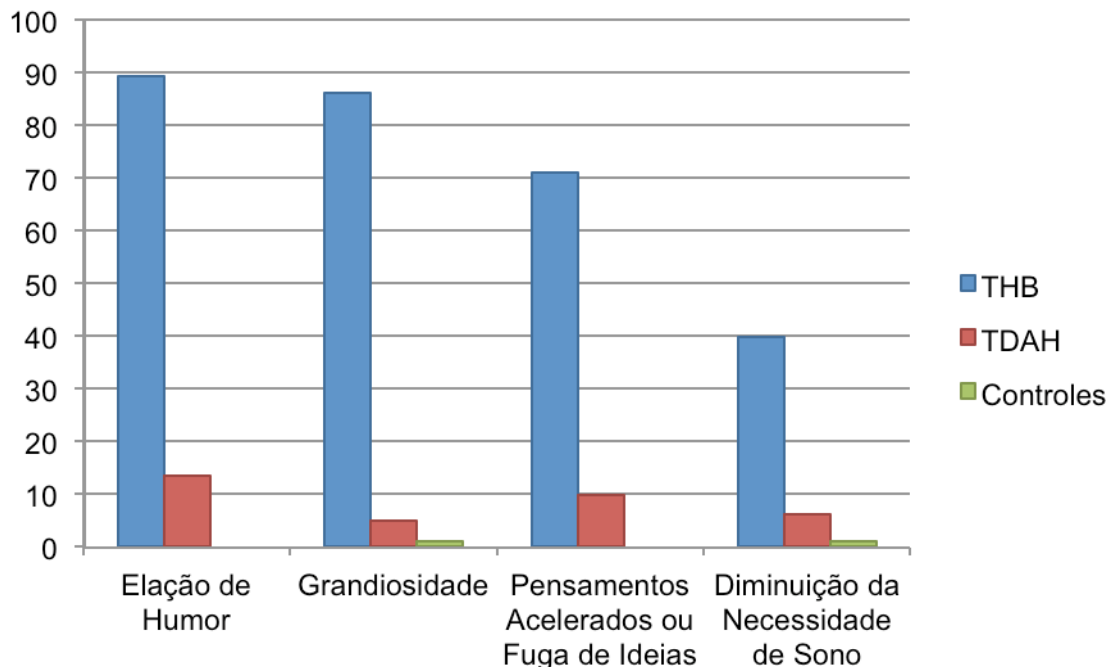
**Gráfico 1** - Comparação entre crianças e adolescentes com THB, TDAH e controles em relação aos critérios presentes no DSM-IV tanto para o diagnóstico de THB quanto para TDAH. Adaptado de Geller *et al.* (2002b)



Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Apesar da sobreposição dos sintomas, Geller *et al.* (2002b) conseguiram demonstrar que alguns sintomas exclusivos da mania podem ser de grande ajuda para o diagnóstico diferencial (Gráfico 2) de pacientes que apresentam apenas THBIA ou apenas TDAH.

**Gráfico 2** - Comparação entre crianças e adolescentes com THB, TDAH e controles em relação aos critérios diagnósticos do DSM-IV para mania. Adaptado de Geller *et al.* (2002b)



Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

A literatura hoje em THB e em TDAH é vasta, mas infelizmente a compreensão da comorbidade, THB mais TDAH, não. Diversas questões ainda não foram respondidas pelas pesquisas: será que sintomas similares implicam mecanismos fisiopatológicos comuns? Ou mecanismos diferentes podem se apresentar com sintomatologia semelhante?

Algumas hipóteses foram levantadas na literatura para tentar explicar as altíssimas taxas de comorbidade entre THBIA e TDAH, porém ainda não foi possível chegar a nenhuma conclusão. Será que é a sobreposição de sintomas que leva ao diagnóstico incorreto de TDAH nas crianças com THB? Será que o TDAH é um marcador ou pródromo de THB em crianças? Será que o tratamento de TDAH pode desencadear o início precoce de THB? Ou

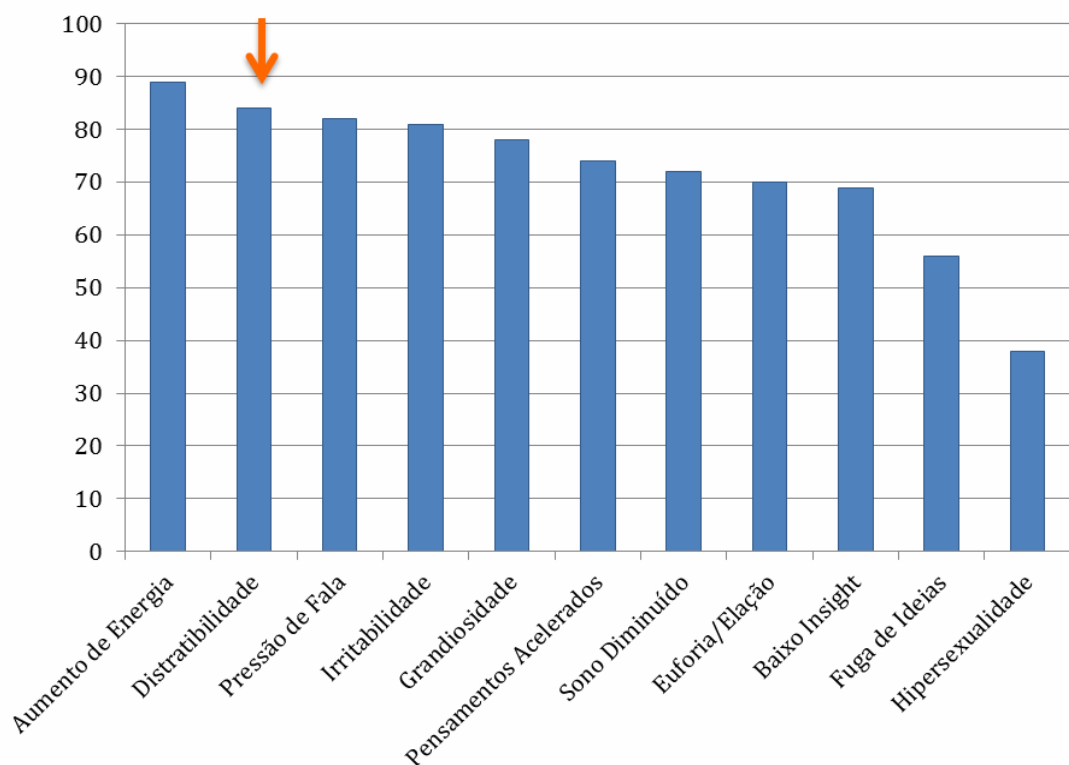
ainda, será que o THBIA e o TDAH apresentam uma fisiopatologia comum? (Singh *et al.*, 2006; Skirrow *et al.*, 2012).

Como citado anteriormente, alguns autores acreditam que o lento progresso da ciência na melhor compreensão da fisiopatologia dos transtornos mentais se deva, em parte, ao fato de os estudos se basearem em critérios diagnósticos categóricos e clínicos como o DSM-IV e a CID 10 (Insel *et al.*, 2010). Esses critérios são anteriores aos achados da neurociência moderna e não refletem os circuitos neuronais hoje conhecidos (Morris; Cuthbert, 2012). O *National Institute of Mental Health* (NIMH) nos EUA criou, então, o projeto já descrito *Research Domain Criteria* com o objetivo de desenvolver novas classificações para a pesquisa baseadas em dimensões de comportamentos observáveis e medidas neurobiológicas (<http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>). Este projeto sugere, por exemplo, que a fisiopatologia da comorbidade entre duas doenças mentais seja estudada a partir de sintomas e comportamentos compartilhados e não a partir de dois grupos diagnósticos distintos (Morris; Cuthbert, 2012).

Na comorbidade THB e TDAH, pela sobreposição de sintomas, temos alguns comportamentos que seriam passíveis de estudo. Em uma meta-análise com crianças e adolescentes com THB, os quatro sintomas mais frequentes na mania bipolar foram justamente os sintomas que estão presentes tanto nos pacientes com THB quanto nos pacientes com TDAH, ilustrados no Gráfico 3 (Kowatch *et al.*, 2005a). Estes são os mesmos sintomas descritos por Geller *et al.* (2002b) (Gráfico 1) e que não permitiram

a diferenciação entre pacientes THB ou TDAH. O primeiro sintoma, aumento de energia, é uma descrição subjetiva dos pais e das crianças. Contudo, o segundo sintoma, distratibilidade, é possível de ser mensurado pela neuropsicologia e é responsável por importantes prejuízos, entre outros, acadêmicos.

**Gráfico 3 -** Frequência de sintomas presentes em crianças e adolescentes com THB em mania. Adaptado de Kowatch *et al.* (2005b)



Legenda: THB: transtorno do humor bipolar.

## 1.5 ATENÇÃO

O prejuízo na atenção é um sintoma clínico descrito tanto em pacientes com THB quanto em pacientes com TDAH. O prejuízo na atenção é um item dos critérios diagnósticos do DSM-IV do TDAH, do episódio

depressivo e do episódio maníaco do THB. Durante a avaliação clínica de pacientes com THB, na maioria das vezes é difícil determinar se a queixa de prejuízo da atenção é um sintoma primário ou secundário. Ou seja, se é um sintoma do THB ou se é um sintoma da comorbidade com TDAH. Compreendermos se há diferença nas características da atenção de pacientes com THB, de pacientes com THB+TDAH e em pacientes com TDAH, pode ser de grande utilidade tanto no diagnóstico da comorbidade quanto para compreender as características específicas de cada transtorno. Soma-se a isso que o padrão ouro de tratamento medicamentoso para o prejuízo da atenção é o uso de estimulantes, que, no THB, devem ser usados com muita cautela pelo risco de desestabilizar os sintomas de humor (Kowatch *et al.*, 2005b).

A atenção é uma função primordial no nosso cotidiano. Inúmeros estímulos, relevantes ou não, estão presentes o tempo todo em nosso dia a dia e cabe à atenção selecioná-los de acordo com o nosso objetivo pretendido (Coutinho *et al.*, 2008). A atenção é uma função cognitiva primária, sendo que outras funções cognitivas, como a memória, se apoiam nela. Um déficit atencional pode expressar-se com sintomas diferentes e interferir em diversas áreas do dia a dia.

Ao exame psíquico, a avaliação da atenção é mandatória e deve ser uma das primeiras funções a ser considerada. Segundo Dalgarrondo a atenção pode ser definida como a direção da consciência, a concentração da atividade mental sobre um determinado objeto (Dalgarrondo, 2000).



Não é possível encontrar uma única definição da atenção na literatura. A atenção deve ser entendida não como um conceito único, mas como um número limitado de processos cerebrais que interagem entre si e com outros processos cerebrais para a realização de tarefas perceptivas (visuais, táteis etc.), cognitivas e motoras (Parasuraman, 2000). William James, considerado um dos grandes estudiosos da atenção, em seu clássico *Princípios da Psicologia*, 1890, definiu a atenção como tomar posse pela mente, de modo claro e vívido, de um entre uma vasta diversidade de objetos, ou correntes de pensamentos, simultaneamente dados (<http://ebooks.adelaide.edu.au/j/james/william/principles/complete.html#chapter11>). Ele reforça que a atenção é vital para as experiências - a experiência vivida depende da escolha do que atentamos, consideramos; apenas os itens que notamos moldam a nossa mente – sem o interesse seletivo, a experiência seria caótica (<http://ebooks.adelaide.edu.au/j/james/william/principles/complete.html#chapter11>)

A atenção pode ser avaliada de forma mais sistemática através da neuropsicologia. A neuropsicologia permite ir além da sintomatologia clínica, ir além do discurso do paciente e do responsável, ela permite uma avaliação mais objetiva e quantificável de funções específicas. A neuropsicologia também permite a aproximação entre um sintoma observável e os mecanismos fisiopatológicos do objeto em estudo (Fair *et al.*, 2012).

A avaliação da atenção é obrigatória em qualquer avaliação neuropsicológica (Coutinho *et al.*, 2008); mas, de acordo com os autores estudados, é dividida de diversas formas sendo que muitas vezes há apenas

uma diferença na nomenclatura e não no conceito (Parasuraman, 2000). Há diversas propostas de se estudar a atenção; para alguns autores ela pode ser dividida em três: seletividade, vigilância e controle (Parasuraman, 2000); ou ainda seletividade, nível de alerta e capacidade (Posner; Boies, 1971); e outros ainda dividem em cinco componentes: nível de alerta, seletividade, alternância, divisão e sustentação (Coutinho *et al.*, 2008). Ainda não existe uma taxonomia definitiva (Parasuraman, 2000); e sabe-se que mais de um circuito cerebral está implicado nas diferentes funções da atenção (Parasuraman, 2000).

A seletividade permite ao indivíduo selecionar os estímulos relevantes ao seu objetivo dadas as fontes de distração inesgotáveis dos ambientes interno e externo. A seleção do estímulo é uma etapa crítica para o indivíduo, pois este tem uma capacidade limitada de processar mais de uma informação concomitantemente. A vigilância ou atenção sustentada garante que o objetivo seja mantido ao longo do tempo. A vigilância pode ser definida como estado de prontidão e é influenciada pela expectativa, habituação, motivação e inibição (Parasuraman, 2000). O controle permite a coordenação para que mais de uma tarefa seja realizada ao mesmo tempo, como por exemplo, parar uma tarefa momentaneamente e após um período de tempo retornar a ela sem perda energética (Parasuraman, 2000). O controle é o componente menos compreendido dos três (Parasuraman, 2000).

## 1.6 PREJUÍZO DA ATENÇÃO NO THB E TDAH

O prejuízo da atenção é bem documentado em adultos com THB (Clark *et al.*, 2001; Cavanagh *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2002; Quraishi e Frangou, 2002); mesmo em pacientes eutímicos - com os sintomas do humor remitidos (Clark *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2005); porém, estudos em familiares tiveram resultados contraditórios (Clark *et al.*, 2005; Antila *et al.*, 2007; Brotman *et al.*, 2009). O prejuízo na atenção também foi descrito em pacientes e familiares com TDAH (Doyle *et al.*, 2005a; Andreou *et al.*, 2007). Esses dados reforçam o papel da atenção como possível marcador biológico (Ancin *et al.*, 2010).

Há uma literatura extensa de avaliação cognitiva tanto no THB quanto no TDAH em crianças e adolescentes. Alterações neuropsicológicas de crianças e adolescentes com THB são bem descritas (Doyle *et al.*, 2005b; McClure *et al.*, 2005; Bearden *et al.*, 2007). Uma meta-análise recente (Joseph *et al.*, 2008) encontrou déficit em crianças e adolescentes consistentes com os achados em adultos (Robinson *et al.*, 2006; Arts *et al.*, 2008). Os maiores tamanhos de efeito foram nos domínios da atenção, memória verbal, e de trabalho e funções executivas (McClure *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2006b; Henin *et al.*, 2007). Esses prejuízos neurocognitivos em jovens com THB são independentes da presença de sintomas maníacos (Glahn *et al.*, 2005; McClure *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2006b; Brotman *et al.*, 2009), da comorbidade com outros diagnósticos (Glahn *et al.*, 2005; Bearden *et al.*, 2007) e do uso de medicação (Pavuluri *et al.*, 2006b).

Entretanto, um estudo encontrou associação entre medicação e desempenho neurocognitivo (DelBello *et al.*, 2004).

Os resultados nos estudos neuropsicológicos do TDAH são mais heterogêneos. O tamanho de efeito encontrado nos estudos é em geral médio e menos de 50% dos indivíduos com TDAH apresentam alterações significativas em algum teste neuropsicológico (Nigg, 2005). As alterações neuropsicológicas mais estudadas têm relação com a função executiva; mas não são a única causa necessária, nem suficiente para a presença de TDAH (Nigg *et al.*, 2005). Uma meta-análise de 83 estudos mostrou uma maior consistência com prejuízos significativos na atenção, memória de trabalho, planejamento e organização, mudança de *setting*, velocidade de processamento, resposta inibitória e impulsividade (Willcutt *et al.*, 2005).

### **1.7 CONTINUOUS PERFORMANCE TEST NO THB E NO TDAH**

Após realizarmos uma revisão sistemática da literatura foi possível encontrarmos 15 estudos que avaliaram a atenção em crianças e adolescentes com THB. Desses, 14 usaram o *Continuous Performance Test* (teste de desempenho contínuo, CPT) para avaliar a atenção. Existe mais de uma versão para o CPT, e o teste usado em cada estudo está especificado na Tabela 2 que resume esses estudos. As versões do CPT variam em relação à modalidade que pode ser auditiva ou visual, ao tipo de estímulo como identificar letras, cores ou formas geométricas, e ainda a natureza da tarefa solicitada como responder a estímulos simples identificando uma letra, ou sequência de estímulos, uma letra seguida da outra. Um estudo de

revisão sobre crianças e adolescentes com THB e TDAH mostrou que o tamanho de efeito médio é diferente dependendo do CPT usado (Walshaw *et al.*, 2010). Nesta revisão o tamanho de efeito em 21 estudos comparando TDAH a controles para erros de comissão foi de 0,56; porém, 13 destes estudos não encontraram um tamanho de efeito significativo. Essa mesma revisão encontrou um tamanho de efeito de 0,40 para erros de comissão em quatro estudos com THB comparados a controles (Walshaw *et al.*, 2010). Como o *Continuous Performance Test II* (CPT) (Conners; Staff, 2000, 2004) é um dos mais usados, disponível para compra (Strauss *et al.*, 2006) e apresentou um tamanho de efeito maior quando comparado a outros CPT: 0,67 vs 0,39 para o grupo com TDAH, e 0,60 vs 0,23 para o grupo com THB (Walshaw *et al.*, 2010), nós focaremos nos seus resultados. Ressalta-se que o CPT é um teste computadorizado, o que minimiza a possibilidade de erro de avaliação e permite uma mensuração mais precisa do tempo de reação (Coutinho *et al.*, 2008).

O CPT II é um teste neuropsicológico que avalia a atenção sustentada e o controle inibitório (Strauss *et al.*, 2006; Coutinho *et al.*, 2008). A atenção sustentada corresponde à capacidade de manter o foco em uma atividade sem alteração na qualidade do desempenho: quantidade de tempo e consistência de resposta (Coutinho *et al.*, 2008). O controle inibitório se dá pela necessidade de interromper uma resposta motora continuada. Estudos mais recentes apresentam uma visão mais ampla do teste propondo outras funções resultantes do uso do CPT II dependendo de qual a combinação das variáveis usadas (Egeland; Kovalik-Gran, 2010b).

No CPT II, o examinando tem que apertar a botão toda vez que uma letra aparece, considerada alvo, e deixar de clicar quando aparece a letra X. Os autores do CPT II advogam que aumentando a taxa alvo/não alvo, eleva-se o número de respostas facilitando assim erros por comissão, número de vezes que o sujeito responde erradamente ao X. Isso faz com que as medidas de tempo de reação (velocidade e consistência da resposta) e variabilidade (variabilidade apresentada pelo indivíduo nos seus tempos de reação) sejam mais confiáveis (Conners *et al.*, 2003). Efeitos robustos em relação à idade foram encontrados em amostras epidemiológicas (Conners *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2013) em relação ao CPT II. Os grupos de jovens de 14 a 18 anos, quando comparados às crianças de 9 a 13 anos, apresentaram um tempo de reação mais curto e menos variável, menos erros de omissão (número de vezes que o indivíduo deixa de responder às letras alvo, não X) e comissão, maiores níveis de discriminação entre alvos e não alvos, e um estilo de resposta mais livre tentando assegurar a identificação de todos os alvos e menos preocupados com o erro em relação ao X (Conners *et al.*, 2003). Miranda *et al.* (2008) mostraram em uma amostra de crianças brasileiras de 6 a 11 anos que o desempenho melhorou com a idade nas medidas de omissão, comissão, tempo de reação, erro padrão do tempo de reação, variabilidade e perseveração (qualquer resposta mais rápida do que 100 milissegundos).

O prejuízo da atenção se mostrou um achado bastante consistente em crianças com THB (Castillo *et al.*, 2000; Doyle *et al.*, 2005b; McClure *et al.*, 2005; Pavuluri *et al.*, 2006b; Doyle *et al.*, 2009; Pavuluri *et al.*, 2009;

Biederman *et al.*, 2011b) com poucas exceções (Rucklidge, 2006; Voelbel *et al.*, 2006). Esses achados independem se os jovens estão eufímicos ou em mania (DelBello *et al.*, 2004; Pavuluri *et al.*, 2006b), ou do uso de medicação (Pavuluri *et al.*, 2006b; Biederman *et al.*, 2011b). Também independem da presença, ou não, de comorbidade com TDAH (DelBello *et al.*, 2004; McClure *et al.*, 2005; Brotman *et al.*, 2009; Biederman *et al.*, 2011b). O dano causado por esse sintoma foi demonstrado por Pavuluri *et al.* (2006a) que mostraram que o prejuízo na atenção foi preditivo de dificuldades no aprendizado de matemática em jovens com THB independentemente da comorbidade com TDAH (Pavuluri *et al.*, 2006a). Esse mesmo grupo mostrou, em um estudo longitudinal de três anos, que os déficits neurocognitivos permanecem mesmo após o tratamento medicamentoso adequado (Pavuluri *et al.*, 2009).

Temos na literatura apenas quatro estudos que avaliaram concomitantemente a atenção em crianças e adolescentes com THB e TDAH. Apenas dois compararam quatro grupos: THB, TDAH, THB+TDAH e controles (Rucklidge, 2006; Udal *et al.*, 2013). Um estudo comparou jovens com THB+TDAH, com TDAH e controles (Henin *et al.*, 2007). E mais um estudo comparou os três grupos acometidos, sem um grupo controle THB, THB+TDAH, TDAH (Mattis *et al.*, 2011). Os resultados desses estudos são contraditórios. Rucklidge (2006) encontrou um bom funcionamento cognitivo nos pacientes com THB, comparável aos controles na maioria dos testes utilizados, inclusive no CPT; os sujeitos tinham entre 14 e 17 anos. Neste estudo o grupo THB+TDAH apresentou o pior funcionamento quando comparado aos pacientes com TDAH, THB ou controles nas variáveis

omissão e variabilidade do CPT II; não houve diferença estatística entre os grupos nas variáveis comissão e tempo de reação. Udal *et al.* (2013), analisaram testes de função executiva e velocidade de processamento e identificaram que o grupo comórbido teve maiores prejuízos quando comparado aos outros três grupos. Em relação ao CPT II, os autores descrevem os achados apenas na variável comissão e não encontraram nenhuma diferença entre os quatro grupos (Udal *et al.*, 2013), semelhante a Rucklidge (2006). Em um estudo utilizando um teste de desempenho contínuo com um paradigma auditivo em indivíduos entre 6 e 17 anos, Henin *et al.* (2007) não encontraram diferença entre os grupos avaliados TDAH, THB+TDAH e controles. Mattis *et al.* (2011) compararam crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos medicados com THB, com THB+TDAH e com TDAH. Eles aplicaram uma extensa bateria neuropsicológica e encontraram uma diferença significativa em 10 parâmetros, seis oriundos do CPT II: omissão, erro padrão do tempo de reação, variabilidade, mudança do tempo de reação dependendo do intervalo interestímulo, erro padrão da mudança do tempo de reação do intervalo interestímulo. Quando medicados, pacientes com THB e com THB+TDAH apresentaram pior desempenho quando comparados às crianças com TDAH (Mattis *et al.*, 2011). A contradição também existe nas análises secundárias realizadas por alguns estudos. Pavuluri *et al.* (2006b) comparando pacientes com THB com e sem TDAH mostraram um pior desempenho na atenção nos pacientes que apresentam a comorbidade com TDAH enquanto Biederman *et al.* (2011b) não encontraram resultados significativos realizando essa análise.



**Tabela 2 -** Estudos da literatura que avaliaram a atenção em pacientes com THB. Em vermelho os quatro estudos que avaliaram concomitantemente pacientes com THB, TDAH e/ou THB+TDAH

| Artigo                         | THB | TDAH | THB+TDAH | Controle         | Idade anos      | Testes                      | Resultado   |
|--------------------------------|-----|------|----------|------------------|-----------------|-----------------------------|---|
|                                | N   | N    | N        | N                |                 |                             |   |
| Castillo <i>et al.</i> , 2000  | 10  | -    | -        | Dados normativos | 6-12            | NEPSY                       | THB: média inferior   |
| DelBello <i>et al.</i> , 2004  | 20  | -    | *        | 10               | 12-18           | CPT-IT                      | THB em mania = THB eutímicos = Controles                        |
| Doyle <i>et al.</i> , 2005     | 34  | -    | *        | 38               | 10-18           | Auditory CPT                | THB < Cont (controlando para TDAH)                              |
| McClure <i>et al.</i> , 2005   | 40  | -    | *        | 22               | Idade média: 12 | Flanker CPT, AX CPT, CPT-IT | THB < CONT / THB=THB+TDAH                                       |
| Rucklidge 2006                 | 12  | 30   | 12       | 41               | 14-17           | CPT II                      | THB+TDAH pior resultado   |
| Pavuluri <i>et al.</i> , 2006b | 56  | -    | *        | 28               | 8-17            | Penn CPT                    | THB+TDAH < THB  |
| Pavuluri <i>et al.</i> , 2006a | 28  | -    | 27       | -                | 7-17            | Penn CPT                    | Prejuízo na atenção foi preditivo de dificuldades em matemática |
| Voelbel <i>et al.</i> , 2006   | 12  | -    | -        | 13               | 7-13            | CPT                         | Sem diferença entre grupos                                      |
| Henin <i>et al.</i> , 2007     | -   | 102  | 73       | 120              | 6-17            | Seidman CPT                 | Sem diferença entre grupos                                      |

continua

**Tabela 2 -** Estudos da literatura que avaliaram a atenção em pacientes com THB. Em vermelho os quatro estudos que avaliaram concomitantemente pacientes com THB, TDAH e/ou THB+TDAH (conclusão)

| Artigo                          | THB        | TDAH       | THB+<br>TDAH | Controle | Idade<br>anos            | Testes      | Resultado                  |
|---------------------------------|------------|------------|--------------|----------|--------------------------|-------------|----------------------------|
|                                 | N          | N          | N            | N        |                          |             |                            |
| Doyle <i>et al.</i> , 2009      | 170        | -          | -            | 79       | 7-18                     | Seidman CPT | THB < Cont                 |
| Pavuluri <i>et al.</i> , 2009   | 26         | -          | -            | 17       | Idade<br>média:<br>11.66 | Penn CPT    | THB < Cont                 |
| Brotman <i>et al.</i> , 2009    | 28         | -          | -            | 24       | 7-17                     | Flanker CPT | THB < Cont                 |
| Mattis <i>et al.</i> , 2011     | 15<br>med. | 20<br>med. | 18 med.      | -        | 8-17                     | CPT II      | THB < TDAH / THB+TDAH<TDAH |
| Biederman <i>et al.</i> , 2011b | 138        | -          | *            | 98       | 10-18                    | Seidman CPT | THB < CONT / THB=THB+TDAH  |
| Udal <i>et al.</i> , 2013       | 4          | 26         | 13           | 69       | 6-19                     | CPT II      | Sem diferença entre grupos |

Legenda: \*Análises secundárias dividindo os pacientes com THB com e sem TDAH; NEPSY: The Psychological Corp, San Antonio, TX; AX CPT (Beck *et al.*, 1956); Flanker CPT (Posner, 1980) (Eriksen; Eriksen, 1974; Posner, 1980); Penn CPT (Gur *et al.*, 2001); Seidman CPT (Seidman *et al.*, 1998); CPT-IT (Cornblatt *et al.*, 1988); CPT II (Conners, 1994); THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; med.: medicado; Cont: controle; <: pior desempenho; >: melhor desempenho; =: desempenho igual

Os achados contraditórios tanto em estudos analisando TDAH e THB, quanto sua comorbidade, ressaltam a provável heterogeneidade dos prejuízos associados ao domínio atenção quando os pacientes são comparados através dos seus diagnósticos pelo DSM-IV.

## **1.8 RECONHECIMENTO DE PADRÕES E CLASSIFICADOR**

O reconhecimento de padrões é uma metodologia estatística que permite identificar grupos dentro de um conjunto dado a partir de características similares ou não da amostra (Frades; Matthiesen, 2010). Essa metodologia permite a análise dos dados partindo de um referencial diferente. A comparação de uma determinada característica entre os indivíduos em estudo pode ocorrer, por exemplo, do reagrupamento destes a partir dos resultados obtidos em testes neuropsicológicos em vez de partir do tradicional agrupamento a partir de diagnósticos clínicos. Essa metodologia exige uma verificação da consistência desses novos agrupamentos, frequentemente realizada através da construção de um classificador que verifica a consistência dos dados (Frades; Matthiesen, 2010). A metodologia de reconhecimento de padrões e classificação vem ganhando espaço na psiquiatria (Fair *et al.*, 2012). O mesmo referencial teórico e estatístico pode ser utilizado para análise de dados de diferentes tipos, como dados cognitivos, clínicos, genéticos, de neuroimagem etc. A utilização de marcadores cognitivos, com o uso de testes neuropsicológicos, e/ou ainda de marcadores biológicos, com o uso de neuroimagem, com o objetivo de identificar transtornos psiquiátricos (Ardekani *et al.*, 2011),

classificar diferentes patologias psiquiátricas (Pardo *et al.*, 2006), predizer o prognóstico de pacientes em risco (Koutsouleris *et al.*, 2011) ou ainda para dar suporte em decisões clínicas como diagnóstico e tratamento (Williams *et al.*, 2010) vêm sendo cada vez mais usados na psiquiatria. Podemos exemplificar essa metodologia com um estudo longitudinal de quatro anos que avaliou a evolução de indivíduos em risco para esquizofrenia versus controles (Koutsouleris *et al.*, 2011). Os indivíduos acometidos foram separados inicialmente em um grupo de baixo e outro de altíssimo risco para psicose, e após quatro anos esses mesmos sujeitos foram reagrupados em três grupos dependendo da evolução do quadro: indivíduos que evoluíram com transtornos psicóticos, indivíduos que não evoluíram e sujeitos que apresentaram ao longo dos quatro anos sintomas do espectro esquizofrênico. A partir dos perfis cognitivos dos indivíduos foi possível construir um classificador com acurácia alta capaz de distinguir indivíduos em risco de controles, reconhecer a vulnerabilidade dos indivíduos separando sujeitos com baixo de sujeitos com altíssimo risco e foi possível predizer a evolução ou não para um transtorno psicótico (Koutsouleris *et al.*, 2011). Isto significa que se um indivíduo em risco fizer a mesma avaliação neuropsicológica proposta neste estudo, seria possível a partir dos resultados obtidos nos testes dizer se ele se encaixa melhor no grupo controle ou no grupo em risco, determinar em qual grupo de risco ele se encontra e ainda predizer a evolução.

Apesar da complexidade do construto atenção, optamos por fazer um recorte desta função através da escolha de um dos testes mais utilizados na literatura tanto de THB quanto de TDAH, o *Continuous Performance Test*.

Para contornar a heterogeneidade dos resultados encontrados na literatura no estudo do prejuízo da atenção, optou-se por realizar uma análise de reconhecimento de padrões na nossa amostra, seguida da construção de um classificador. Ou seja, nosso primeiro objetivo foi analisar como os indivíduos se agrupam a partir dos resultados obtidos no CPT II independentemente do diagnóstico de origem. E em seguida verificar a possibilidade de construir um classificador para analisar a consistência do nosso reagrupamento a partir da acurácia encontrada. Isto é, a capacidade do classificador de predizer corretamente a qual grupo o indivíduo pertence a partir dos resultados do CPT II. Se o domínio da atenção, avaliado através dos resultados do CPT II, for diferente nos indivíduos com THB, TDAH, THB+TDAH e controles, então será possível construir um classificador que diferencie esses pacientes, porém, *a priori* não é possível saber se a metodologia de reconhecimento de padrões irá respeitar os diagnósticos clínicos de origem, ou se encontraremos uma mistura de diagnósticos nos diferentes grupos formados.

Para a correta classificação é importante minimizar os possíveis confundidores. Assim optou-se por estudar uma amostra de jovens acima de 12 anos visto que efeitos robustos do desempenho da atenção foram observados em amostras epidemiológicas de crianças e adolescentes (Conners *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2008). O corte foi realizado aos 12

anos respeitando os achados em amostras epidemiológicas (Conners *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2008), e os achados em relação ao desenvolvimento cerebral. O desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro é um processo não linear (Thatcher *et al.*, 1987; Thatcher, 1992; Johnson, 2001). Há um aumento da substância cinzenta que atinge seu pico logo antes da puberdade, com redução após a adolescência (Vaidya, 2012). A atenção também apresenta um desempenho diferente dependendo da idade avaliada. O aparecimento de sintomas de déficit de atenção e hiperatividade, por exemplo, parece ser paralelo à maturação do córtex pré-frontal. O lobo frontal, um dos principais envolvidos no TDAH, atinge seu pico volumétrico com 12 anos (Vaidya, 2012). Ou seja, os sintomas podem refletir um amadurecimento atípico, ou típico, porém atrasado dessas crianças (Vaidya, 2012).

## 2 - Justificativa

---

O Transtorno do Humor Bipolar e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade são doenças graves e de suma importância para a saúde pública devido aos grandes prejuízos funcionais acarretados nessas populações. A comorbidade entre os dois é muito frequente e seu entendimento é de grande valor para o acompanhamento adequado desses jovens. O padrão ouro de tratamento do TDAH, por exemplo, é medicamentoso, porém o uso de estimulantes é contraindicado em muitos pacientes com THB (Kowatch *et al.*, 2005b).

Dada a frequência e importância da queixa de prejuízo da atenção em pacientes com THB, TDAH e THB+TDAH, optamos por avaliar se é possível diferenciar esses pacientes através do uso de uma metodologia mais objetiva e quantificável do que o relato dos pacientes e/ou familiares: a avaliação neuropsicológica.

Até agora existem apenas dois estudos – Rucklidge (2006) e Udal *et al.* (2013) – na literatura que compararam a atenção utilizando esses quatro grupos (THB, TDAH, THB+TDAH e controles); porém apenas Rucklidge (2006) analisou mais de uma variável do CPT II como nosso estudo propõe; e os achados em relação ao CPT II sugerem que os pacientes com THB se aproximam dos controles e os pacientes com THB+TDAH apresentam pior desempenho cognitivo (Rucklidge, 2006).

Optamos pelo estudo dessa comorbidade partindo de um referencial distinto, independente das categorias diagnósticas, para analisar se a atenção apresenta um comportamento diferente pelo CPT II nesses indivíduos ou não.



Ainda não há estudos na literatura que usaram a metodologia proposta pelo RDoC em crianças e adolescentes com esses diagnósticos.

## 3 - Objetivos e Hipóteses

---

### **3.1 OBJETIVOS**

1. Verificar qual é o melhor agrupamento dos sujeitos através dos resultados do *Conner's Continuous Performance Test* (CPT II) independentemente do grupo de origem (diagnóstico clínico).
2. Construir um classificador baseado nos resultados do *Conners' Continuous Performance Test* (CPT II).
3. Avaliar a acurácia do classificador em relação aos diagnósticos clínicos de origem: THB, THB+TDAH, TDAH, Controles.
4. Avaliar a acurácia do classificador em relação aos novos agrupamentos encontrados para confirmar a consistência dos grupos determinados no objetivo 1.

### **3.2 HIPÓTESES**

1. O melhor agrupamento entre esses sujeitos será em dois grupos (A e B).
2. O agrupamento se dará: grupo A: TDAH com THB + TDAH e grupo B: THB com Controles.
3. A acurácia do classificador será melhor na divisão de dois grupos quando comparado aos quatro grupos referentes aos grupos de origem.

## 4 - Sujeitos e Métodos

---

## **4.1 SUJEITOS**

Todos os sujeitos que participavam do ambulatório de Transtornos do Humor da Infância e Adolescência e do ambulatório de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade do Serviço de Psiquiatria Infantil (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria, HC-FMUSP; e dos ambulatórios de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes (ProCAB) e de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (Prodah) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, foram convidados a participar do estudo.

Controles sem transtornos psiquiátricos foram convidados por anúncios na comunidade, por meio de programas de rádio, televisão e imprensa escrita.

### **4.1.1 Critérios de Inclusão**

Grupo clínico:

- Presença de THB e/ou TDAH segundo critérios do DSM-IV. Para o grupo comórbido, THB+TDAH, os sintomas de TDAH estavam necessariamente presentes na eutimia e/ou durante a mania havia uma piora clara da sintomatologia.

Grupo controle:

- Ausência de transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV nos indivíduos e em seus parentes de primeiro grau.

Para todas as crianças e adolescentes:

- Idade maior ou igual a 12 e menor do que 17 anos
- QI>70

#### **4.1.2 Critérios de exclusão para todos os participantes**

Doenças clínicas com repercussão no sistema nervoso central, incluindo doenças neurológicas; Transtornos de abuso ou dependência de substâncias nos últimos seis meses, e Transtornos do Espectro Autista.

## **4.2 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO E AVALIAÇÃO CLÍNICA**

### **4.2.1 Entrevista Psiquiátrica**

Os diagnósticos psiquiátricos foram formulados em crianças e adolescentes de acordo com os critérios do DSM-IV, usando a entrevista semiestruturada Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar – Versão Atual e ao Longo da Vida (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-Sads) - Present and Lifetime Version*) (K-SADS-PL) (Kaufman *et al.*, 1997) ou Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar – Versão Epidemiológica (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (Kiddie-Sads) - Epidemiologic Version*) (K-SADS-E) (Orvaschel, 1994). A entrevista foi realizada com a criança ou o adolescente e, separadamente, com um familiar ou responsável legal que melhor conhecia o sujeito. Estas entrevistas foram realizadas pela autora ou colegas do grupo de pesquisa; mas todas as entrevistas foram revisadas pela autora

ou pela Dra. Sheila C. Caetano, psiquiatras da infância e adolescência, em São Paulo, e pelos psiquiatras infantis responsáveis pelos ambulatórios em Porto Alegre.

THB-SOE foi diagnosticado seguindo os critérios diagnósticos de Birmaher *et al.* (2006) – *Course and Outcome of Bipolar Youth Study* (COBY): presença de sintomas claramente maníacos ou hipomaníacos associados a um prejuízo funcional e um mínimo de quatro episódios de pelo menos quatro horas de duração em 24 horas e (Birmaher *et al.*, 2006).

#### **4.2.2 Instrumentos de Avaliação Clínica**

##### **4.2.2.1 Escala de Funcionamento Global (CGAS) - *Children's Global Assessment Scale***

Esta escala possui pontuação de 0 a 100 (excelente funcionamento) e é específica para crianças e adolescentes (Shaffer *et al.*, 1983). A pontuação foi dada para o funcionamento atual do sujeito, no momento da entrevista. A escala descreve exemplos de funcionamento e o examinador escolhe qual a pontuação que melhor identifica o sujeito naquele momento. Por exemplo, pontuações de 1 a 10 descrevem um indivíduo que: *“Necessita de supervisão constante: (cuidados por 24 horas) devido à intensa agressividade ou condutas autodestrutivas ou prejuízo grave na realização de testes, comunicação, cognição, afeto ou higiene pessoal”*. Já a pontuação de 31 a 40: *“Disfunção importante em várias áreas e incapacidade funcional em uma dessas áreas: isto é, desadaptado em casa, na escola, com colegas ou em sociedade, por exemplo: agressão persistente sem provocação,*

*apatia e isolamento marcante devido ou ao humor ou a alterações do pensamento; tentativas suicidas com intenção letal clara; geralmente tais crianças necessitam de escolarização especial e/ou hospitalização ou dispensas da escola (mas esse não é um critério suficiente para inclusão nessa categoria)".*

#### **4.2.2.2 Escala de Gravidade de Depressão - *Children's Depression Rating Scale Revised***

A “*Children's Depression Rating Scale, Revised*” (**CDRS-R**) foi estruturada para avaliar a gravidade da depressão em crianças e adolescentes. A escala é composta de 17 itens: desempenho na escola, prazer nas atividades, sociabilização, sono, apetite, nível de energia, sintomas físicos, irritabilidade, culpa, autoestima, humor, ideação mórbida e suicida, choro, expressão facial, velocidade da fala e psicomotricidade. O escore final é dado pela somatória da pontuação em cada item de 1 a 7; exceto sono, apetite e velocidade de fala que variam até no máximo 5. Seus escores totais variam de 17 a 113 (grave) (Poznanski *et al.*, 1985); o ponto de corte é 39. Essa escala foi adaptada para o Brasil (Barbosa *et al.*, 1997).

#### **4.2.2.3 Escala de Mania de Young - *Young Mania Rating Scale***

A Escala de Young para Mania (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) (Young *et al.*, 1978) adaptada no nosso meio por Vilela *et al.* (2005) é utilizada para a avaliação de presença e intensidade de sintomas maníacos nos últimos sete dias. Ela é composta por 11 itens: humor elevado, atividade motora, interesse sexual, sono, irritabilidade, fala (velocidade e quantidade),



linguagem (forma do pensamento), conteúdo das ideias, comportamento agressivo, aparência e *insight*. O ponto de corte da escala para eutimia foi  $\leq 7$ , de acordo com a recomendação da *International Society of Bipolar Disorder*, para definição de remissão sintomática de mania, hipomania de 8 a 14 e mania qualquer valor superior (Tohen *et al.*, 2009).

#### **4.2.2.4 Escala MTA Swanson, Nolan e Pelham – Versão IV - MTA Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV**

Os sintomas de TDAH foram avaliados através da MTA Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV (SNAP-IV) (Swanson *et al.*, 2001). O MTA SNAP-IV foi a versão utilizada no *Multimodality Treatment Study*. É uma escala likert de 26 itens; destes, nove avaliam atenção, nove avaliam hiperatividade/impulsividade e oito avaliam sintomas opostos. Cada item recebe um escore de 0 (nem um pouco) a 3 (demais). Esta escala foi validada para o português (Mattos *et al.*, 2006) e apresenta uma consistência interna que varia de boa a excelente.

#### **4.2.2.5 Escala Socioeconômica e Demográfica das Classes - Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisas de Mercado (ABIPEME)**

A classificação socioeconômica da população é apresentada por meio de cinco classes, denominadas A, B, C, D e E correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada. Os limites de classificação ficaram definidos da seguinte maneira: A: 89 ou mais; B: 59-88; C: 35-58; D: 20-34; E: 0-19 (Januzzi; Baeninger, 1996).

#### **4.2.2.6 WASI - Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler -** *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*

A escala foi utilizada para gerar o Quociente de Inteligência (QI) das amostras estudadas com a intenção de excluir deficiência intelectual (Wechsler, 1999). É um recurso psicométrico que avalia o funcionamento intelectual. A Escala Wechsler de Inteligência Abreviada é composta por quatro tarefas padronizadas que apresentam forte associação com o fator geral de inteligência: "Vocabulário", "Semelhanças", "Cubos" e "Raciocínio Matricial". O QI estimado pode ser obtido a partir da aplicação de duas provas apenas: "Vocabulário" e "Raciocínio Matricial". Cunha (2002) apresentou uma classificação descritiva para os diferentes níveis de QI. A classificação foi definida da seguinte maneira:  $QI \leq 69$  é considerado déficit intelectual; QI entre 70 a 79, desempenho limítrofe; 80 a 89, desempenho médio inferior; QI de 90 a 109 dentro da média; 110 a 119, faixa média superior; 120 a 129, desempenho superior e  $QI \geq 130$  desempenho considerado muito superior se comparado a pares de mesma idade (Cunha, 2002). Para a obtenção do resultado do QI é importante ressaltar que foi necessário utilizar as normas americanas do teste, pois até o momento da coleta de dados este instrumento ainda não havia sido padronizado para a população brasileira.

### **4.3 AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO**

O *Conners' Continuous Performance Test CPT II* (Conners; Staff, 2000, 2004) foi administrado para avaliar a atenção. O *Continuous*

*Performance Test* (teste de desempenho contínuo) é uma tarefa visual computadorizada que tem 14 minutos de duração e foi introduzido por Rosvold *et al.* (1956) para o estudo da atenção em pacientes com epilepsia (Rosvold *et al.*, 1956). A entrada deste teste nos estudos psiquiátricos logo demonstrou a sua utilidade para avaliar sintomas de atenção. Ele é composto de 12 medidas e gera escores T já ponderados por idade baseados em uma amostra geral da população de 1920 indivíduos. O teste consiste em apertar a tecla de espaço cada vez que uma letra aparece e não clicar quando aparece a letra “X”. O teste é dividido em seis blocos compostos por três sub-blocos cada um com 20 letras apresentadas que variam na velocidade na qual as letras aparecem, intervalos de um, dois ou quatro segundos. Esses intervalos são chamados de intervalo interestímulo e variam entre os blocos. As letras permanecem visíveis por 250 milissegundos (Conners; Staff, 2000, 2004).

As medidas geradas são:

1. Erros: dividido em duas categorias:
  - a) Omissão: número de vezes que o sujeito deixa de responder às letras alvo: não X.
  - b) Comissão: número de vezes que o sujeito responde erradamente ao X.
2. Tempo de Reação (TR): velocidade e consistência da resposta medidas em milissegundos e que são maiores do que 100 milissegundos (ver perseverações abaixo). Os seguintes subtipos de medidas são fornecidos:

- a) Tempo de Reação (TR): Tempo de Reação médio para todas as respostas-alvo ao longo de todo o teste.
- b) Erro Padrão (EP) do Tempo de Reação [TR(EP)]: consistência do TR expresso como erro padrão para as respostas ao alvo.
- c) Variabilidade do EP (variabilidade): variabilidade apresentada pelos indivíduos ao seu próprio erro padrão geral.

### 3. Identificação do alvo

- a) Detectabilidade ( $d'$ ): uma medida do nível de discriminação dos sujeitos entre alvos e não-alvos.
- b) Estilo de Resposta ( $\beta$ ): indica o estilo de resposta dos sujeitos, relação entre velocidade e acurácia da resposta. Sujeitos cautelosos, que não respondem com frequência, apresentam valores mais altos neste índice. Os sujeitos que respondem mais livremente e estão menos preocupados com a possibilidade de falha têm taxas mais baixas.
- c) Perseverações: qualquer resposta mais rápida do que 100 milissegundos é classificada como perseveração. Devido às limitações fisiológicas, não é possível responder em menos de 100 milissegundos após os estímulos serem apresentados; portanto, uma resposta antes de 100 milissegundos é considerada uma resposta lentificada a um estímulo anterior, uma resposta aleatória, uma resposta antecipada antes de o estímulo aparecer, ou uma resposta repetida sem levar em conta as regras do teste.

4. Resultados por Blocos: duas medidas são fornecidas:

- a) Mudanças de TR por Bloco (TRBloco): mudanças do TR médio dos blocos no decorrer dos seis blocos. Valores altos indicam um TR que vai se tornando lento à medida que os blocos são apresentados, enquanto que valores baixos indicam que o TR é mais rápido à medida que o teste progride.
- b) EP das mudanças de TR por bloco [TR(EP)Bloco]: mudanças na consistência das respostas ao longo dos blocos.

5. Resultados por intervalo interestímulo (IIE): possibilitam a avaliação da capacidade dos sujeitos de se ajustarem a IIE diferentes. Há duas medidas:

- a) Mudanças de TR por intervalo interestímulo (TRIIE): mudanças no TR médio nos sub-blocos com diferentes IIE. Valores altos indicam um TR mais lento à medida que o IIE aumenta, enquanto que valores baixos indicam um TR mais rápido.
- b) EP das mudanças de TR por IIE [TR(EP)IIE]: mudanças no EP médio nos sub-blocos com diferentes IIE. Valores altos indicam menos consistência no TR durante IIE mais longos, e valores baixos indicam mais consistência durante IIE mais longos.

A avaliação do QI e da atenção foram realizadas pela neuropsicóloga Dra. Cristiana Rocca e sua equipe.

Os pacientes em uso de medicação estimulante para o TDAH realizaram a avaliação com um intervalo de pelo menos 24 horas sem medicação.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS, versão 14 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Verificou-se a suposição de normalidade em todos os testes.

Para variáveis quantitativas (como idade, QI, SNAP, entre outras) foi realizada uma análise de variância, ANOVA, com análise *post-hoc* utilizando-se o teste de Tukey.

Para as variáveis qualitativas (como gênero, nível socioeconômico, tipo de bipolar, entre outras), foram construídas tabelas de contingência, e realizado o teste exato de Fisher.

A definição do melhor agrupamento desses indivíduos (THB, TDAH, THB+TDAH, controles) baseado nos resultados obtidos pelas 12 variáveis do CPT II foi realizada através da análise de agrupamento k-médias (Johnson; Wichern, 2002). Essa análise reconhece padrões dentro da amostra permitindo a realocação dos sujeitos a partir das médias obtidas nas doze variáveis do CPT II simultaneamente. Em um primeiro momento define-se em quantos grupos esses indivíduos devem ser realocados. Neste estudo subdividimos os indivíduos de dois a dez grupos. A seguir, verificou-se com o método da silhueta qual dos agrupamentos permitiu grupos mais coesos (Rousseeuw, 1987), visto que métodos de agrupamento não fazem a seleção do melhor número de padrões a serem reconhecidos.

Foi construído um classificador através da análise discriminante linear para avaliar a consistência dos novos grupos e utilizado o método de validação cruzada (*leave-one-out method*) para analisar a possível

generalização dos achados. A análise discriminante linear constrói uma função linear utilizando as doze variáveis do CPT II. A qualidade deste classificador foi medida pela acurácia - proporção de predições corretas - dentro da amostra e na validação cruzada (*leave-one-out method*). Essa metodologia ainda identifica as variáveis mais discriminatórias dentre as variáveis utilizadas na função (Johnson; Wichern, 2002).

Os melhores preditores usados pelo classificador dentro das variáveis do CPT II foram identificados pela correlação entre eles e a(s) função(ões) de discriminação.

O nível de significância alfa para todos os testes foi estabelecido em 5%.

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq, parecer n° 64719) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os projetos realizados em Porto Alegre obtiveram a aprovação pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Foram apresentadas aos participantes informações detalhadas e por escrito sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Foi solicitada a assinatura do termo de consentimento informado. Todas as informações foram tratadas de forma confidencial, protegendo a identidade dos sujeitos. Todos os participantes que apresentaram diagnóstico de qualquer transtorno

mental, se ainda não tratados, foram encaminhados para tratamento adequado.



## 5 - Resultados

---

Foram avaliados 84 sujeitos: 10 sujeitos com THB, 23 sujeitos com diagnóstico de TDAH, 33 sujeitos com diagnósticos de THB+TDAH e 18 controles, sendo 46 indivíduos provenientes do Serviço de Psiquiatria Infantil (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria, HC-FMUSP; e 38 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as amostras provenientes de São Paulo e Porto Alegre em nenhuma das variáveis sócio-demográficas como idade, QI, gênero; ou das variáveis clínicas como tipo de bipolar, tipo de TDAH, CGAS, presença de psicose, SNAP, nem no desempenho do CPT II.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA

As características sócio-demográficas da amostra estão descritas na Tabela 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade, o QI, e o nível socioeconômico entre os grupos de sujeitos. Houve diferença significativa entre o gênero ( $p=0,002$ ), com predominância do sexo masculino nos grupos com TDAH.

**Tabela 3 -** Dados sócio-demográficos e análise estatística em crianças e adolescentes com THB, TDAH, THB+TDAH e controles

|                              | Controle<br>n=18 | THB<br>n=10     | TDAH<br>n=23    | THB+TDAH<br>n=33 | Valor p        |
|------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|
| Idade: média (desvio padrão) | 13,6<br>(±1,7)   | 15,0<br>(±1,6)  | 14,0<br>(±1,7)  | 13,7<br>(±1,4)   | 0,077 *        |
| Gênero: % masculino          | 38,9             | 50              | 91,3            | 63,6             | <b>0,002**</b> |
| QI: média (desvio padrão)    | 91,2<br>(±16,0)  | 89,2<br>(±10,8) | 91,0<br>(±13,5) | 95,6<br>(±14,5)  | 0,466*         |
| Nível Socioeconômico         |                  |                 |                 |                  | 0,462**        |
| A - 89 ou mais (%)           | 5,6              | 0               | 4,5             | 3,1              |                |
| B - 59 a 88 (%)              | 16,7             | 55,6            | 40,9            | 43,8             |                |
| C - 35 a 58 (%)              | 77,8             | 44,4            | 50              | 46,9             |                |
| D - 20 a 34 (%)              | 0                | 0               | 4,5             | 6,3              |                |

Legenda: \*ANOVA; \*\* Teste exato de Fisher; THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; QI: Quociente de Inteligência.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA

As características clínicas da amostra estão descritas na Tabela 4.

Houve uma diferença significativa em relação à idade de início da doença quando comparadas as amostras com TDAH e THB+TDAH com o grupo de indivíduos com THB ( $p=0,0000001$ ). A comparação entre as características clínicas mostrou uma gravidade maior do funcionamento global (CGAS) do grupo comórbido em relação aos indivíduos com TDAH e THB:  $p=0,001$  e  $p=0,024$  respectivamente. Em relação ao SNAP, dimensão atenção, os indivíduos com o diagnóstico de THB+TDAH e TDAH tiveram médias significativamente mais altas do que o grupo com THB (THB vs THB+TDAH,  $p<0,00021$  e THB vs TDAH,  $p=0,006$ ). Entretanto, não houve diferença entre os grupos TDAH vs THB+TDAH na dimensão de atenção. Na dimensão hiperatividade/impulsividade não houve diferença estatística entre os grupos. Na dimensão oposição houve diferença estatística somente entre os grupos com TDAH com médias mais altas para o grupo comórbido ( $p=0,023$ ). Não houve diferença significativa entre o estado de humor de pacientes com THB e pacientes com THB+TDAH. O grupo comórbido apresentou uma pontuação significativamente mais alta na CDRS do que o grupo TDAH,  $p=0,00013$ , e do que os grupos THB ( $p=0,014$ ) e TDAH ( $p=0,000000002$ ) na YMRS. Houve diferença estatística em relação aos antecedentes familiares positivos para THB quando se comparou os três grupos,  $p=0,00008$ . Não houve diferença estatística entre os grupos com THB e THB+TDAH em relação aos antecedentes familiares positivos para THB.

**Tabela 4 -** Dados clínicos e análise estatística em crianças e adolescentes com THB, TDAH e THB+TDAH

|                                      | THB<br>n=10    | TDAH<br>n=23  | THB+TDAH<br>n=33 | Valor p                           |
|--------------------------------------|----------------|---------------|------------------|-----------------------------------|
| Idade de início doença (THB ou TDAH) | 11,1<br>(3,4)  | 4,9<br>(1,9)  | 4,5<br>(2,7)     | <b>&lt;0,0000001<sup>^*</sup></b> |
| Tipo THB (%)                         |                |               |                  | 0,118#**                          |
| Tipo I                               | 55,6           | 0             | 81,8             |                                   |
| SOE                                  | 44,4           | 0             | 18,2             |                                   |
| Tipo TDAH (%)                        |                |               |                  | 0,648 +**                         |
| Desatento                            | 0              | 30,4          | 25               |                                   |
| Hiperativo                           | 0              | 8,7           | 3,1              |                                   |
| Combinado                            | 0              | 60,9          | 71,9             |                                   |
| CGAS média (desvio padrão)           | 54,0<br>(11,1) | 54,0<br>(7,1) | 43,9<br>(11,2)   | <b>0,001*</b>                     |
| Presença psicose (%)                 | 50,0           | 0             | 32,3             | 0,453# **                         |
| SNAP média (desvio padrão)           |                |               |                  |                                   |
| Atenção                              | 1,3<br>(0,8)   | 2,1<br>(0,7)  | 2,3<br>(0,5)     | <b>&lt;0,006<sup>^*</sup></b>     |
| Hiperatividade/Impulsividade         | 1,1<br>(0,7)   | 1,4<br>(0,9)  | 1,8<br>(0,8)     | 0,056*                            |
| Oposição                             | 1,4<br>(0,7)   | 1,2<br>(0,7)  | 1,8<br>(0,8)     | <b>0,023+*</b>                    |
| Estado do Humor (%)                  |                |               |                  | 0,562#**                          |
| Eutimia                              | 22,2           | 100           | 16,7             |                                   |
| Depressão                            | 11,1           | 0             | 3,3              |                                   |
| Hipomania                            | 0              | 0             | 6,7              |                                   |
| Mania                                | 33,3           | 0             | 23,3             |                                   |
| Misto                                | 33,3           | 0             | 50               |                                   |
| CDRS                                 | 37,2<br>(16,4) | 22,4<br>(7,3) | 40,9<br>(19,7)   | <b>0,00013<sup>++</sup></b>       |
| YMRS                                 | 10,6<br>(7,7)  | 1,6<br>(1,8)  | 23,0<br>(15,4)   | <b>0,014<sup>+##</sup></b>        |
| AF positivos para THB                | 28,6           | 4,3           | 60,0             | <b>0,00008<sup>**</sup></b>       |

Legenda: \*ANOVA; \*\* Teste exato de Fisher; <sup>^</sup> THB vs TDAH e THB vs THB+TDAH; # THB vs THB+TDAH; + TDAH vs THB+TDAH; THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; SOE: sem outra especificação; CGAS: Escala de Funcionamento Global; SNAP: *Swanson, Nolan and Pelham Scale*; CDRS: *Children's Depression Rating Scale*; YMRS: Escala de Young para Mania; AF: Antecedentes Familiares.

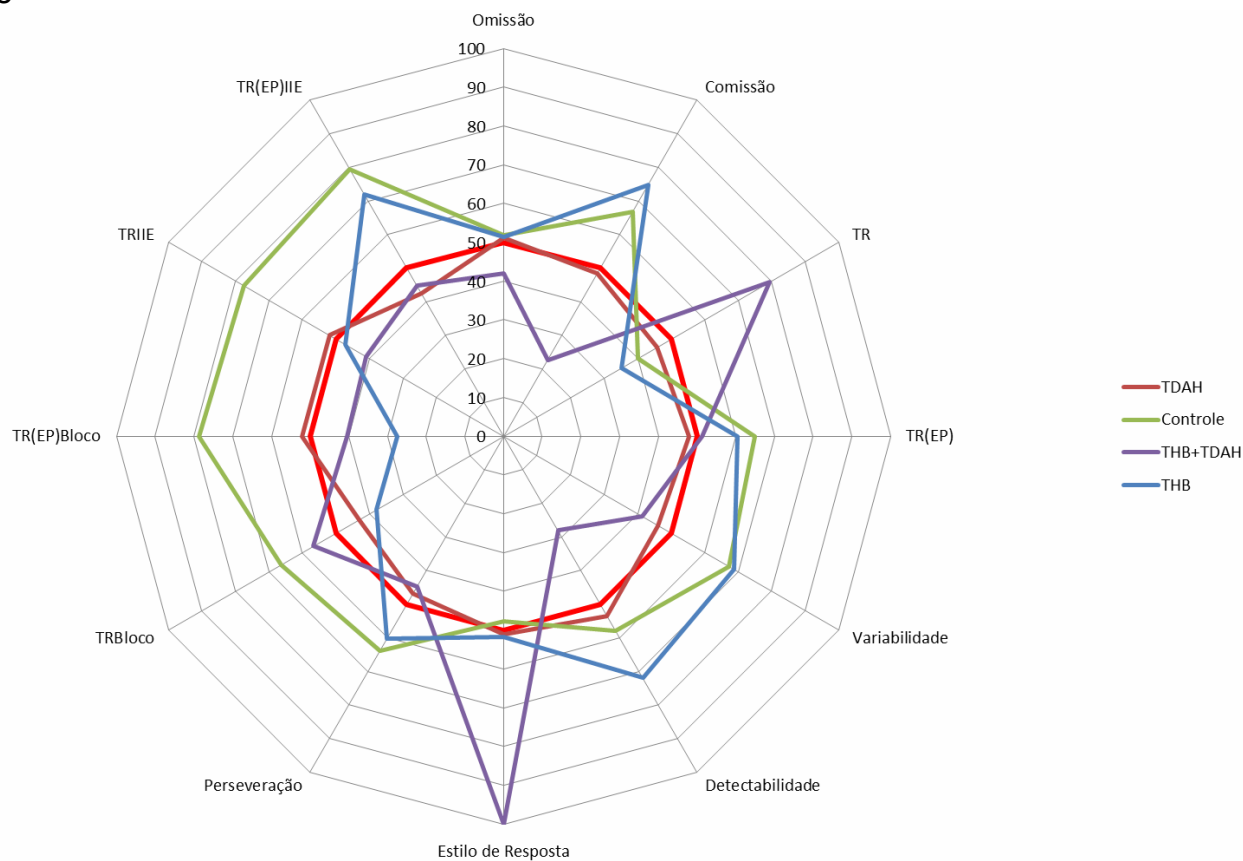
### **5.3 AVALIAÇÃO DA ATENÇÃO**

#### **5.3.1 Reconhecimento de padrões**

A primeira análise realizada teve por objetivo reconhecer os padrões de agrupamento dos sujeitos em relação aos resultados obtidos pelo CPTII nas doze variáveis simultaneamente. A análise realizada divide a amostra partindo dos resultados obtidos no teste CPT II independentemente dos grupos de origem. A definição do melhor número de grupos foi realizada através do teste da silhueta (Rousseeuw, 1987).

Para melhor compreensão da metodologia de reconhecimento de padrões, ilustramos no Gráfico 4 o resultado obtido nas doze variáveis do CPT II em quatro sujeitos do nosso estudo. O reconhecimento de padrões não divide simplesmente quem teve escores mais ou menos altos em cada medida. Isto é, os novos grupos têm que estar os mais homogêneos possíveis nas doze variáveis simultaneamente para definição dos novos grupos.

**Gráfico 4 -** Resultado obtido nas doze variáveis do CPT II em quatro indivíduos do nosso estudo: THB, TDAH, THB+TDAH e controle



Legenda: A linha vermelha colocada no escore T de 50 representa a média do grupo normativo; THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TR: Tempo de reação; TR(EP): Erro padrão do tempo de reação; TRBloco: Mudanças de tempo de reação por Bloco; TR(EP)Bloco: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco; TRIIE: Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo; TR(EP)IIE: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo.

O resultado obtido foi que a melhor divisão dos sujeitos se dá em dois novos subgrupos, denominados A e B, sendo o grupo A com 35 sujeitos e o grupo B com 49 sujeitos.

A Tabela 5 mostra como ficou essa divisão em relação aos grupos de origem. Na Tabela 5 observamos que os sujeitos com TDAH e THB+TDAH se reagruparam praticamente 50% em cada grupo, e houve uma tendência de agrupamento entre os indivíduos com THB e controles no grupo B 70% e 83,3%, respectivamente.

**Tabela 5 -** Relação entre os novos agrupamentos A e B e os grupos de origem: THB, TDAH, THB+TDAH e controles

|          |   | A    | B    |
|----------|---|------|------|
| Controle | n | 3    | 15   |
|          | % | 16,7 | 83,3 |
| THB      | n | 3    | 7    |
|          | % | 30,0 | 70,0 |
| TDAH     | n | 12   | 11   |
|          | % | 52,2 | 47,8 |
| THB+TDAH | n | 17   | 16   |
|          | % | 51,5 | 48,5 |
| Total    | n | 35   | 49   |
|          | % | 41,7 | 58,3 |

Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.



### 5.3.2 Características sócio-demográficas e clínicas dos novos agrupamentos A e B

Não houve diferença estatística entre os novos agrupamentos A e B em relação às variáveis sócio-demográficas: idade, gênero, QI, nível socioeconômico, descritos na Tabela 6. Entre as variáveis clínicas (Tabela 7), não houve diferença estatística entre idade de início da doença, tipo de THB ou de TDAH, presença de psicose, estado do humor, CDRS, YMRS e antecedentes familiares positivos para THB entre os dois grupos A e B. Entretanto, o grupo A apresentou médias significativamente mais baixas no CGAS ( $p=0,015$ ), e nas três dimensões do SNAP, desatenção ( $p=0,00002$ ), hiperatividade/impulsividade ( $p=0,0002$ ) e oposição ( $p=0,013$ ) quando comparado às médias do grupo B.

**Tabela 6** - Características sócio-demográficas e análise estatística dos novos agrupamentos A e B

|                              | A<br>n=35   | B<br>n=49   | Valor p |
|------------------------------|-------------|-------------|---------|
| Idade: média (desvio padrão) | 13,7 (1,4)  | 14,0 (1,6)  | 0,29*   |
| Gênero: % masculino          | 74,3%       | 57,1%       | 0,17**  |
| QI: média (desvio padrão)    | 91,3 (14,5) | 93,6 (14,0) | 0,48*   |
| Nível Socioeconômico         |             |             | 0,966** |
| A - 89 ou mais (%)           | 2,9%        | 4,3%        |         |
| B - 59 a 88 (%)              | 41,2%       | 36,2%       |         |
| C - 35 a 58 (%)              | 52,9%       | 55,3%       |         |
| D - 20 a 34 (%)              | 2,9%        | 4,3%        |         |

Legenda: \* Teste T; \*\* Teste exato de Fisher, QI: Quociente de Inteligência.

**Tabela 7 -** Características clínicas e análise estatística dos novos agrupamentos A e B

|                                      | A<br>n=35     | B<br>n=49     | Valor p         |
|--------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| Idade de início doença (THB ou TDAH) | 5,0 (3,2)     | 6,2 (3,6)     | <b>0,147*</b>   |
| Tipo THB (%)                         |               |               | 1,000**         |
| Tipo I                               | 75,0          | 77,3          |                 |
| SOE                                  | 25,0          | 22,7          |                 |
| Tipo TDAH (%)                        |               |               | 0,458**         |
| Desatento                            | 21,4          | 33,3          |                 |
| Hiperativo                           | 3,6           | 7,4           |                 |
| Combinado                            | 75,0          | 59,3          |                 |
| CGAS média (desvio padrão)           | 48,74 (14,81) | 58,58 (17,61) | <b>0,015*</b>   |
| Presença psicose (%)                 | 17,6          | 19,1          | <b>1,000**</b>  |
| SNAP média (desvio padrão)           |               |               |                 |
| Atenção                              | 2,22 (0,62)   | 1,41 (0,96)   | <b>0,00002*</b> |
| Hiperatividade/Impulsividade         | 1,79 (0,83)   | 1,01 (0,91)   | <b>0,00018*</b> |
| Oposição                             | 1,59 (0,81)   | 1,10 (0,91)   | <b>0,013*</b>   |
| Estado do Humor (%)                  |               |               | 0,936**         |
| Eutimia                              | 48,4          | 55,0          |                 |
| Depressão                            | 3,2           | 5,0           |                 |
| Hipomania                            | 3,2           | 5,0           |                 |
| Mania                                | 16,1          | 12,5          |                 |
| Misto                                | 29,0          | 22,5          |                 |
| CDRS                                 | 32,32 (15,18) | 30,83 (19,15) | 0,722*          |
| YMRS                                 | 13,23 (15,12) | 10,33 (12,20) | 0,409*          |
| AF positivos para THB                | 25%           | 24,4%         | 1,000**         |

Legenda: \*Teste T; \*\* Teste exato de Fisher; THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; SOE: sem outra especificação; CGAS: Escala de Funcionamento Global; SNAP: *Swanson, Nolan and Pelham Scale*; CDRS: *Children's Depression Rating Scale*; YMRS: Escala de Young para Mania; AF: Antecedentes Familiares.

### 5.3.3 Resultados do CPT II

Não houve diferença estatística em nenhuma das variáveis do CPT II entre os grupos de origem (THB, TDAH, THB+TDAH, Controles).

Quando comparamos o desempenho dos novos agrupamentos A e B, encontramos, após correção para múltiplas comparações, uma diferença significativa em 8 das 12 variáveis do CPT II: omissão ( $p=0,0003$ ), comissão ( $p=0,00000002$ ), TR(EP) ( $p=1,7 \times 10^{-20}$ ), variabilidade do EP ( $p=4,3 \times 10^{-22}$ ), detectabilidade ( $p=0,000008$ ), perseveração ( $p=0,0000001$ ), TRIIE ( $p=4,7 \times 10^{-10}$ ) e TR(EP)IIE ( $p=1,5 \times 10^{-13}$ ). As variáveis tempo de reação e estilo de resposta não foram significativas,  $p=0,68$  e  $p=0,107$  respectivamente. E as variáveis por bloco não permaneceram significativas após a correção para múltiplas comparações, TRBloco  $p=0,006$ , TR(EP)Bloco  $p=0,006$ .

As médias das variáveis do CPTII estão descritas na Tabela 8 e ilustradas no Gráfico 5 em relação aos grupos de origem, e na Tabela 9 e no Gráfico 6 em relação aos novos agrupamentos A e B.

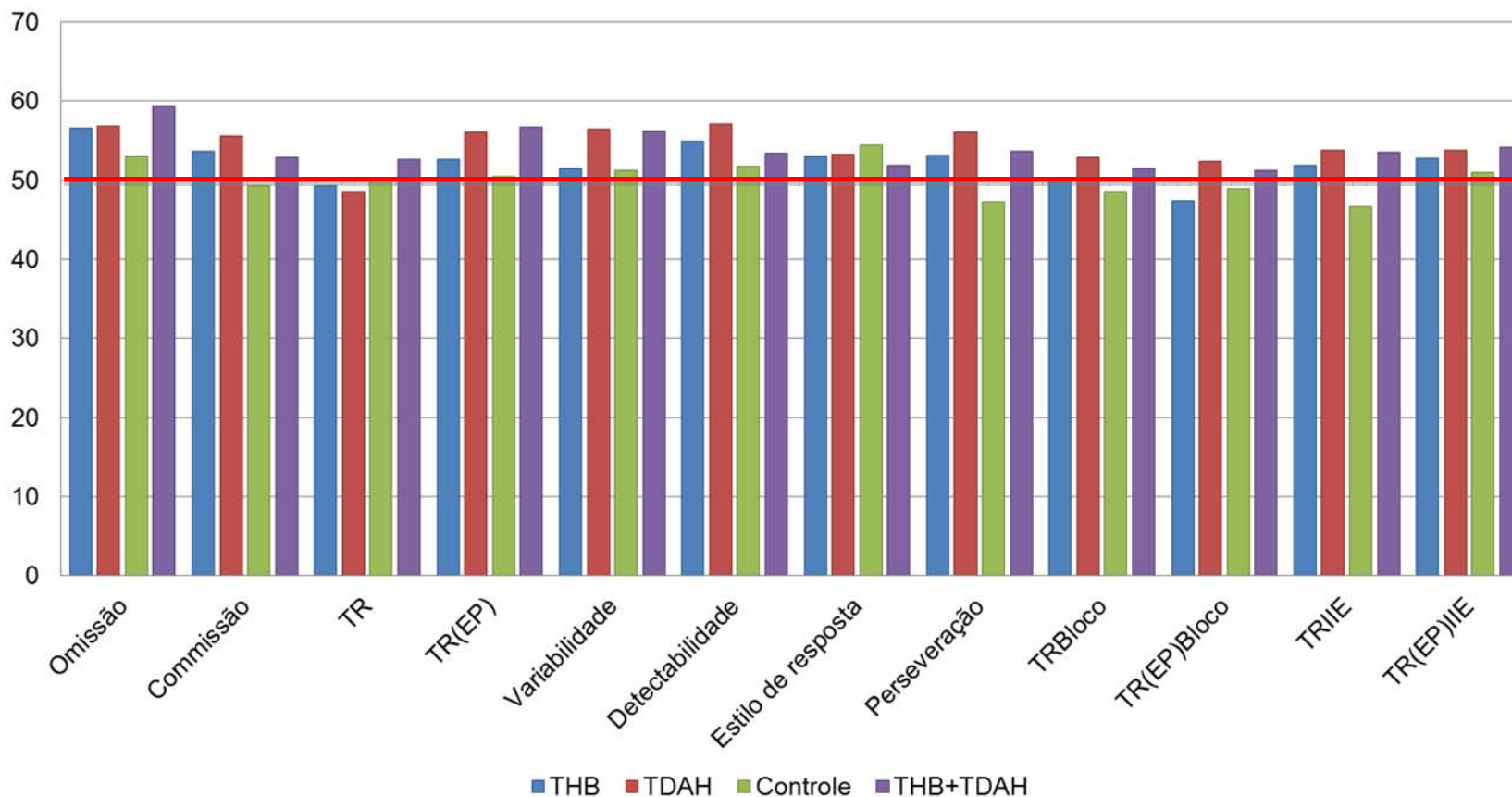
Não houve associação entre as variáveis do CPT II e presença de psicose, estado do humor ou gênero avaliada através do teste T. E não houve associação entre as variáveis do CPT II e CGAS ou SNAP avaliada através da correlação de Pearson.

**Tabela 8 - Média e desvio padrão das 12 variáveis do CPT II nos grupos de origem: controles, THB, TDAH e THB+TDAH**

|                    | Controle<br>n=18 | THB<br>n=10   | TDAH<br>n=23  | THB+TDAH<br>n=33 |
|--------------------|------------------|---------------|---------------|------------------|
| Omissão            | 53,06 (15,00)    | 56,63 (30,89) | 56,9 (12,60)  | 59,39 (21,42)    |
| Comissão           | 49,25 (9,67)     | 53,63 (16,68) | 55,58 (6,57)  | 52,82 (7,77)     |
| TR                 | 49,90 (9,12)     | 49,30 (16,47) | 48,51 (10,08) | 52,66 (10,66)    |
| TR(EP)             | 50,5 (8,22)      | 52,64 (15,31) | 56,11 (11,19) | 56,72 (12,48)    |
| Variabilidade      | 51,24 (9,40)     | 51,46 (15,96) | 56,46 (11,78) | 56,16 (12,26)    |
| Detectabilidade    | 51,72 (8,74)     | 54,86 (16,42) | 57,03 (6,59)  | 53,45 (8,33)     |
| Estilo de resposta | 54,47 (15,92)    | 53,03 (17,99) | 53,22 (6,33)  | 51,90 (8,89)     |
| Perseveração       | 47,25 (4,66)     | 53,15 (16,37) | 56,11 (12,27) | 53,58 (11,07)    |
| TRBloco            | 48,48 (9,43)     | 49,89 (12,04) | 52,84 (10,26) | 51,49 (11,73)    |
| TR(EP)Bloco        | 48,94 (11,94)    | 47,43 (15,66) | 52,39 (10,15) | 51,18 (12,06)    |
| TRIIIE             | 46,61 (10,03)    | 51,89 (15,84) | 53,81 (9,65)  | 53,51 (11,40)    |
| TR(EP)IIIE         | 50,92 (12,26)    | 52,8 (14,94)  | 53,81 (8,66)  | 54,14 (12,14)    |

Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TR: Tempo de reação; TR(EP): Erro padrão do tempo de reação; TRBloco: Mudanças de tempo de reação por Bloco; TR(EP)Bloco: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco; TRIIE: Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo; TR(EP)IIIE: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo.

**Gráfico 5 -** Médias das variáveis dos CPT II nos grupos de origem: controles, THB, TDAH e THB+TDAH



Legenda: A linha vermelha colocada no escore T de 50 representa a média do grupo normativo

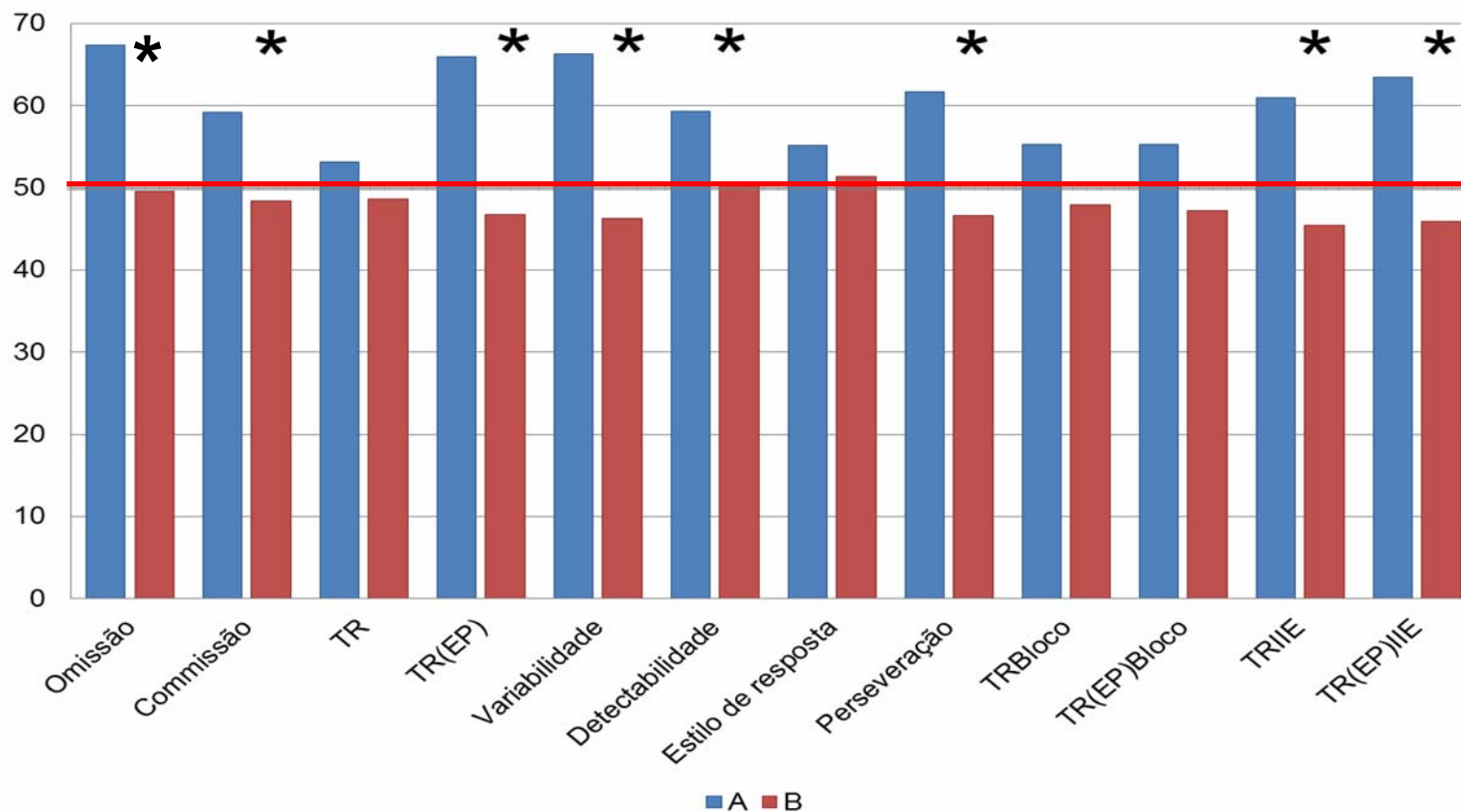
THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TR: Tempo de reação; TR(EP): Erro padrão do tempo de reação; TRBloco: Mudanças de tempo de reação por Bloco; TR(EP)Bloco: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco; TRIIE: Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo; TR(EP)IIIE: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo.

**Tabela 9 - Média e desvio padrão das 12 variáveis do CPT II dos novos agrupamentos A e B**

|                    | A<br>(n=35)   | B<br>(n=49)   |
|--------------------|---------------|---------------|
| Omissão            | 67,38 (25,36) | 49.63 (7,57)  |
| Comissão           | 59,22 (6,39)  | 48.40 (8,67)  |
| TR                 | 53,20 (11,85) | 48.63 (10,00) |
| TR(EP)             | 65,93 (7,53)  | 46.73 (6,60)  |
| Variabilidade      | 66,37 (6,41)  | 46.25 (7,16)  |
| Detectabilidade    | 59,32 (6,92)  | 50.59 (9,16)  |
| Estilo de resposta | 55,16 (8,25)  | 51.37 (12,99) |
| Perseveração       | 61,67 (13,25) | 46.58 (2,12)  |
| TRBloco            | 55,32 (13,85) | 47.95 (6,64)  |
| TR(EP)Bloco        | 55,33 (15,72) | 47.19 (6,52)  |
| TRIIIE             | 61,00 (10,72) | 45.43 (6,43)  |
| TR(EP)IIIE         | 63,43 (9,31)  | 45.90 (6,20)  |

Legenda: TR: Tempo de reação; TR(EP): Erro padrão do tempo de reação; TRBloco: Mudanças de tempo de reação por Bloco; TR(EP)Bloco: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco; TRIIE: Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo; TR(EP)IIIE: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo.

**Gráfico 6 - Médias das variáveis dos CPT II nos novos agrupamentos A e B**



Legenda: A linha vermelha colocada no escore T de 50 representa a média do grupo normativo. Os asteriscos denotam diferença significativa entre os grupos. TR: Tempo de reação; TR(EP): Erro padrão do tempo de reação; TRBloco: Mudanças de tempo de reação por Bloco; TR(EP)Bloco: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por bloco; TRIIE: Mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo; TR(EP)IIE: Erro padrão das mudanças de tempo de reação por intervalo interestímulo.

### 5.3.4 Análise discriminante linear

Após encontrar a melhor distribuição destes indivíduos em função dos resultados obtidos no teste CPT II (reconhecimento de padrões), utilizamos a análise discriminante linear para averiguar a possibilidade de construir um classificador que permitisse prever em que grupo um novo indivíduo se encontraria, além de averiguar a possível generalização dos nossos dados através da validação cruzada.

Em um primeiro momento averiguamos a acurácia do classificador em relação a essa nova divisão em dois grupos e em seguida em relação aos grupos de origem.

Nas Tabelas 10 e 11 é possível avaliar o número de indivíduos classificados corretamente nesses novos agrupamentos A e B através da análise discriminante linear: 97,1% dos indivíduos do subgrupo A e 100% dos indivíduos do subgrupo B foram classificados corretamente na amostra; e 94,3% e 95,9% respectivamente na validação cruzada. A acurácia do classificador foi de 98,8% em relação a nossa amostra e 95,2% em relação à validação cruzada. Optou-se por chamar de grupos A' e B' na validação cruzada, pois são grupos diferentes dos grupos de origem A e B. A' e B' são analisados utilizando a metodologia *leave-one-out*, o que significa que um indivíduo é retirado de cada vez e todas as análises são refeitas para obtermos o valor correto da validação cruzada e assim a generalização dos nossos dados.



**Tabela 10** - Número de indivíduos classificados em cada subgrupo A e B a partir da análise discriminante linear em relação à amostra desse estudo

|         |   | Número (%) de indivíduos classificados em cada grupo |           |
|---------|---|--|-----------|
|         |   | A  | B         |
| Amostra | A | 34 (97,1%)   | 1 (2,9%)  |
|         | B | 0  | 49 (100%) |

**Tabela 11** - Número de indivíduos classificados em cada subgrupo A' e B' a partir da análise discriminante linear em relação à validação cruzada

|                   |    | Número (%) de indivíduos classificados em cada grupo |            |
|-------------------|----|--|------------|
|                   |    | A'   | B'         |
| Validação cruzada | A' | 33(94,3%)  | 2 (5,7%)   |
|                   | B' | 2 (4,1%)   | 47 (95,9%) |

As variáveis do CPT II usadas na função discriminante desses novos agrupamentos, ordenadas por grau de importância, foram: variabilidade do erro padrão (0,776), erro padrão de TR (0,726), erro padrão de TR por intervalo interestímulo (0,607), TR por intervalo interestímulo (0,486), perseverações (0,460), comissão (0,366), detectabilidade (0,278), omissão (0,271), erro padrão de TR por bloco (0,191), TR por bloco (0,190), TR (0,112) e estilo da resposta (0,089). Os valores são a correlação de cada variável com a função de discriminante.

A construção de um classificador baseado nas 12 variáveis do CPT II partindo dos grupos de origem obteve uma acurácia mais baixa: 40,5% na nossa amostra e 23,8% na validação cruzada.

Na Tabela 12 é possível avaliar a distribuição dos indivíduos pelo classificador quando partimos dos grupos de origem, e na Tabela 13 em relação à validação cruzada.

**Tabela 12** - Número de indivíduos classificados nos diferentes grupos de origem a partir da análise discriminante linear em relação à amostra desse estudo

|         |          | Número (%) de indivíduos classificados em cada grupo |                  |                  |                   |
|---------|----------|--|------------------|------------------|-------------------|
|         |          | Controle   | THB              | TDAH             | THB+TDAH          |
| Amostra | Controle | <b>11 (61,1%)</b>                                    | 3 (16,7%)        | 1 (5,6%)         | 3 (16,7%)         |
|         | THB      | 1 (10,0%)  | <b>3 (30,0%)</b> | 3 (30,0%)        | 3 (30,0%)         |
|         | TDAH     | 4 (17,4%)  | 3 (13,0%)        | <b>9 (39,1%)</b> | 7 (30,4%)         |
|         | THB+TDAH | 8 (24,2%)  | 6 (18,2%)        | 8 (24,2%)        | <b>11 (33,3%)</b> |

Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

**Tabela 13** - Número de indivíduos classificados nos diferentes grupos de origem a partir da análise discriminante linear em relação à validação cruzada

|                   |           | Número (%) de indivíduos classificados em cada grupo |                  |                  |                  |
|-------------------|-----------|--|------------------|------------------|------------------|
|                   |           | Controle'  | THB'             | TDAH'            | THB+TDAH'        |
| Validação cruzada | Controle' | <b>5 (27,8%)</b>                                     | 7 (38,9%)        | 2 (11,1%)        | 4 (22,2%)        |
|                   | THB'      | 3 (30,0%)  | <b>2 (20,0%)</b> | 3 (30,0%)        | 2 (20,0%)        |
|                   | TDAH'     | 5 (21,7%)  | 5 (21,7%)        | <b>4 (17,4%)</b> | 9 (39,1%)        |
|                   | THB+TDAH' | 10 (30,3%)   | 5 (15,2%)        | 9 (27,3%)        | <b>9 (27,3%)</b> |

Legenda: THB: transtorno do humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

## 6 - Discussão

---

Os indivíduos do nosso estudo, independentemente do diagnóstico categórico de origem, foram reagrupados em dois novos grupos baseados no desempenho das doze variáveis do CPT II. Ressalta-se que os quatro grupos de origem estão presentes nesses novos agrupamentos. Pacientes com TDAH e THB+TDAH se agruparam aproximadamente 50% em cada grupo e controles sadios e sujeitos com THB se aglomeraram no conjunto B, 83,3% e 70% respectivamente. Ou seja, controles e pacientes com THB tiveram um desempenho mais homogêneo no CPT II e indivíduos com TDAH, independentemente da presença da comorbidade com THB, apresentaram resultados mais heterogêneos.

Na comparação convencional partindo dos grupos definidos a partir dos critérios do DSM-IV, não foi encontrada nenhuma diferença estatística entre os quatro grupos de origem nas doze variáveis do CPT II; entretanto ao compararmos os dois grupos A e B, oito das doze variáveis apresentaram uma diferença estatística significativa. Esses resultados evidenciam a heterogeneidade encontrada nas respostas do CPT II pelos diferentes grupos diagnósticos. Essa heterogeneidade poderia explicar em parte a controvérsia encontrada na literatura quando se compara o desempenho neuropsicológico desses indivíduos com THB, TDAH, THB+TDAH e controles (Rucklidge, 2006; Mattis *et al.*, 2011; Udal *et al.*, 2013). O desempenho no CPT II de todos os sujeitos quando divididos nos quatro grupos de origem, THB, TDAH, THB+TDAH e controles, apresentou uma média próxima ao escore T 50, isto é, uma média igual ao desempenho médio da amostra normativa, não sendo possível identificar um prejuízo

atencional medido apenas pelos resultados deste teste, Gráfico 5. Quando subdividimos a amostra nos dois novos grupos, o grupo A apresentou médias com mais de um desvio-padrão acima da média normativa, e o grupo B permaneceu na média normativa, Gráfico 6. Esses resultados são concordantes com a literatura em TDAH que mostra uma heterogeneidade dos indivíduos com esse diagnóstico no desempenho de testes neuropsicológicos (Nigg *et al.*, 2005; Willcutt *et al.*, 2005). Uma análise com 887 crianças, divididas em controles (n=600) e TDAH (n=287), comparou o desempenho entre esses dois grupos para determinar a porcentagem de indivíduos com TDAH que apresentava um desempenho considerado como alterado nos testes. A análise específica dos resultados obtidos nos testes pelos indivíduos acometidos identificou que no máximo 50% dos indivíduos com TDAH apresentaram um prejuízo real medido pelos testes (Nigg *et al.*, 2005). Os tamanhos de efeito encontrados em meta-análises nessa população também são de baixo a moderado e há uma sobreposição entre o desempenho de indivíduos com TDAH e controles entre 30 e 50% (Nigg *et al.*, 2005). A variabilidade fenotípica encontrada dentro de uma mesma categoria diagnóstica em relação ao desempenho nos testes neuropsicológicos é reforçada por estudos familiares em TDAH. Um estudo com pacientes com TDAH divididos pela presença ou ausência de alterações neuropsicológicas identificou que familiares de indivíduos com TDAH e alterações neuropsicológicas apresentaram eles mesmos mais alterações neuropsicológicas quando comparados aos familiares dos pacientes com TDAH, porém sem essas alterações (Nigg *et al.*, 2004).

Esses autores argumentam que, apesar dos modelos teóricos serem criados para abarcar todos os indivíduos de uma mesma categoria diagnóstica, os resultados descritos anteriormente sugerem que a fisiopatologia do TDAH ainda não pode ser explicada por um único modelo teórico vigente.

O agrupamento de sujeitos acometidos com sujeitos saudáveis no grupo B não significa que os pacientes não apresentem dificuldades atencionais no cotidiano, pois dificilmente esses problemas podem ser apreendidos unicamente por meio da avaliação com testes neuropsicológicos (Brown, 2006), ou seja, como descrito anteriormente, o desempenho dos indivíduos acometidos nos testes neuropsicológicos nem sempre atinge o limiar de significância em relação à presença de um real prejuízo. O ideal seria medir a habilidade dos indivíduos de realizar tarefas complexas relacionadas a atividades diárias e não se limitar a análises de testes neuropsicológicos em laboratórios. A defesa deste ponto de vista pode ser exemplificada por Brown (2006). Este autor postula que alterações da função executiva constituam a essência do TDAH, independentemente dos achados negativos em testes neuropsicológicos encontrados na literatura. A função executiva reflete o manejo simultâneo de uma variedade de processos funcionais que dificilmente poderiam ser medidos por meio de testes laboratoriais únicos. Brown cita a explicação de Burgess (1997) que refere que a função executiva coordena múltiplos componentes cognitivos, ou seja, tarefas que meçam partes dessa composição de forma isolada nem sempre identificarão alterações. O nosso estudo não teve o intuito de identificar testes neuropsicológicos para diagnosticar pacientes, e sim, teve

por objetivo avaliar um dos possíveis componentes alterados, a atenção, com o intuito de criar grupos mais homogêneos que possam contribuir na compreensão da fisiopatologia específica daquela característica, e ainda de colaborar na identificação de subgrupos dentro de um mesmo diagnóstico com dificuldades específicas e que se beneficiem de uma abordagem customizada como será exemplificado mais adiante nesta discussão.

A decisão de usar todas as variáveis disponíveis no CPT II advém da complexidade do construto da atenção. O uso de todas as medidas poderia identificar subfunções particulares maximizando a especificidade diagnóstica do teste (Egeland; Kovalik-Gran, 2010b). Por exemplo, diferentes mecanismos em relação aos prejuízos na atenção poderiam ser evidenciados por meio de padrões diferentes no desempenho do CPT II, visto que cada variável está mais associada a uma ou outra função, como a variável comissão com a função controle inibitório ou perseveração e impulsividade. Entretanto ainda não há na literatura um consenso sobre a função exata de cada variável, nem se há uma melhor forma de agrupar essas medidas. Egeland e Kovalik-Gran (2010b) realizaram uma análise fatorial das variáveis do CPT II em uma amostra heterogênea de 376 indivíduos com diversas patologias (TDAH, esquizofrenia, transtornos do humor, transtornos do aprendizado, entre outras) e sugeriram uma análise reagrupando as variáveis em cinco fatores: o primeiro é atenção focada composta pelas medidas de variabilidade, erro padrão do tempo de reação, perseverações e omissão; o segundo fator, denominado hiperatividade e impulsividade com medidas combinando comissão, tempo de reação e estilo

de resposta; o terceiro, atenção sustentada associada às duas medidas relacionadas às mudanças por bloco e a uma medida criada pelos autores referente à mudança em omissão em função do tempo; o quarto fator, chamado vigilância, é composto pelas duas variáveis associadas a mudanças do intervalo interestímulo e um quinto fator denominado mudança no controle e relacionado às medidas mudança de tempo de reação por bloco e mais uma medida criada por eles que é a mudança em comissão em função do tempo. Essa análise fatorial foi replicada em um estudo posterior do mesmo grupo (Egeland; Kovalik-Gran, 2010a) e em uma amostra brasileira de adolescentes com TDAH comparados a controles, na qual houve concordância em três dos cinco fatores (Rivero, 2010).

O grupo A apresentou um prejuízo maior da atenção refletido através de médias mais altas em todas as variáveis do CPT II, do SNAP-IV, assim como um prejuízo funcional maior observado por médias mais baixas no CGAS. A piora funcional associada a escores piores em testes neuropsicológicos também foi identificada em um estudo que comparou sujeitos com TDAH sem alteração nos testes cognitivos com sujeitos que apresentavam um desempenho com um desvio padrão de 1,5 abaixo do grupo controle, e evidenciou que esse subgrupo de indivíduos com TDAH apresentava um maior risco de prejuízo funcional na vida escolar (Biederman *et al.*, 2004b).

Em suma, o grupo A apresentou prejuízos significativamente maiores: na atenção (omissão), no controle inibitório (comissão), na inconsistência de resposta (TR(EP)), variabilidade apresentada pelos indivíduos ao seu próprio



erro padrão geral (variabilidade), na capacidade do indivíduo de identificar o alvo (detectabilidade), na impulsividade (perseveração) e na vigilância – capacidade do indivíduo de manter-se alerta - (TRIIE e TR(EP)IIE). Não houve diferença estatística na variável tempo de reação, ou seja, média de tempo de resposta para todas as respostas-alvo para os seis blocos e na variável estilo de resposta que indica o critério de resposta adotado pelo indivíduo; o estilo adotado por ambos os grupos foi o de assumir menos riscos na tomada de decisão de qual estímulo responder durante o teste. As variáveis que medem o desempenho dos indivíduos por blocos não permaneceram significativas após a correção por múltiplas comparações. Elas refletem que não houve diferença entre os dois grupos em relação à consistência de resposta conforme a progressão da aplicação do teste, uma medida considerada de atenção sustentada. Por apresentar um paradigma diferente dos CPTs tradicionais o CPT II proporciona vantagens únicas na identificação de padrões de funcionamento em relação à atenção. Nas versões anteriores, o indivíduo tinha que apertar o botão quando a letra “X” aparecia, e inibir a resposta com qualquer outra letra. O alvo não era frequente e os intervalos não variavam. Indivíduos com boa atenção sustentada apresentavam um desempenho praticamente perfeito; por conta dos raros alvos havia pouca chance de omissão (Conners *et al.*, 2003; Strauss *et al.*, 2006).

Na literatura é possível encontrar apenas quatro estudos que compararam a atenção em pacientes com THB e TDAH concomitantemente. Nossos resultados são concordantes com os dois estudos que compararam

os mesmos quatro grupos deste estudo. Rucklidge (2006) utilizando uma amostra de adolescentes encontrou que o desempenho de indivíduos com THB foi similar ao de controles, e pacientes com TDAH e THB+TDAH apresentaram um pior desempenho. Udal *et al.* (2013) descrevem nos seus resultados apenas uma variável do CPT II, comissão, e eles não encontraram diferenças estatísticas entre os grupos diagnósticos, resultado concordante com Rucklidge e com o nosso estudo nesta variável. O terceiro estudo de Henin *et al.* (2007) comparou indivíduos com THB, THB+TDAH e controles aplicando um teste CPT auditivo e não encontrou diferença estatística entre os grupos. A comparação com o nosso estudo é limitada, pois o paradigma usado em relação ao teste neuropsicológico aplicado é diferente. O quarto estudo é de Mattis *et al.* (2011), que estudaram indivíduos medicados com THB, TDAH e THB+TDAH, sem um grupo controle. Eles encontraram resultados discordantes do nosso, visto que pacientes com TDAH apresentaram o melhor desempenho quando comparados com THB e THB+TDAH. A diferença estatística considerada no estudo, de  $p \leq 0,01$  entre os três grupos, foi encontrada em cinco variáveis do CPT II: omissão, TR(EP), variabilidade, TRIIE, TR(EP)IIE. O estudo de Mattis *et al.* (2011) sugere que o uso de estimulantes beneficiou pacientes no grupo com TDAH puro, mas a medicação para estabilizar pacientes com THB ou THB+TDAH, não. A interpretação dos achados deste estudo é limitada também pelo fato de os pacientes do grupo comórbido não receberem estimulantes. Neste ponto a comparação dos nossos resultados com os de Mattis *et al.* (2011) são limitados, pois a metodologia em relação

à medicação diferiu; no nosso estudo os pacientes com THB estavam medicados, no entanto o uso de estimulantes foi suspenso pelo menos 24 horas antes da avaliação neuropsicológica nos indivíduos com TDAH ou THB+TDAH. Em pacientes com THB a medicação estabilizadora do humor não parece influenciar os resultados neuropsicológicos relacionados com a atenção. Pavuluri *et al.* (2006b) avaliaram 28 jovens com THB eutímicos e medicados (50% em uso de lítio associado a riperidona, e 50% em uso de divalproato e risperidona), 28 pacientes em mania ou estado misto sem medicação e 28 controles, e não encontraram diferença em nenhum dos domínios estudados - atenção, função executiva, memória de trabalho e memória verbal – quando compararam pacientes medicados e sem medicação (Pavuluri *et al.*, 2006b). Henin *et al.* (2009) também compararam crianças e adolescentes com THB medicados e não medicados. O tratamento descrito foi 12,1% (n = 21) da amostra em uso de estabilizadores do humor (carbamazepina, lítio, divalproato, topiramato ou gabapentina); 9,8% (n = 17) tratados com antipsicóticos de segunda geração (risperidona ou olanzapina); 6,4% (n = 11) em uso de antidepressivos (citalopram, paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, bupropiona, sertralina ou escitalopram) e 15,6% (n = 27) tratados com estimulantes (metilfenidato ou anfetamina). O desempenho nas provas de atenção não apresentou diferença estatística entre os grupos medicados e não medicados; no entanto, os resultados sugerem que o uso de estabilizadores do humor apresenta um impacto negativo na velocidade de processamento e memória de trabalho e o uso de antidepressivos favoreceu o desempenho na velocidade de processamento.

Estudos que realizaram análises secundárias para avaliar o impacto da comorbidade com TDAH nos achados neuropsicológicos de pacientes com THB também apresentam resultados conflitantes. Pavuluri *et al.* (2006b) encontraram um pior desempenho na atenção nas suas análises secundárias enquanto Biederman *et al.* (2011b) não encontraram.

A comparação com os estudos da literatura é limitada, pois o paradigma usado neste estudo foi diferente. Os estudos partem da comparação de grupos formados a partir dos critérios do DSM-IV e nós não consideramos os diagnósticos de origem em um primeiro momento. No nosso estudo uma parte dos indivíduos com THB, TDAH, THB+TDAH e controles apresentou um desempenho pior ou melhor no CPT II dependendo se eles foram classificados nos grupos A ou B, respectivamente. Ou seja, se na nossa amostra comparássemos os indivíduos com THB do grupo A versus os indivíduos com TDAH, THB+TDAH ou controles do grupo B encontraríamos resultados significativos que sugeririam que os sujeitos com THB apresentam um pior desempenho. Se ao contrário, a nossa amostra fosse composta de indivíduos com TDAH do grupo A versus indivíduos com THB, THB+TDAH ou controles do grupo B, nossos resultados sugeririam que o grupo com TDAH apresentou um pior desempenho no CPT II.

Os resultados controversos encontrados na literatura podem em parte ser explicados pela heterogeneidade de grupos definidos pelo DSM-IV, assim como por diferenças metodológicas entre os estudos como critérios de inclusão relacionados a idade, dado que efeitos robustos entre idade e

atenção foram relacionados em estudos epidemiológicos (Conners *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2013).

A metodologia do classificador possibilitou em um primeiro momento a confirmação que os novos grupos, reunidos pela metodologia de reconhecimento de padrões, apresentaram uma consistência interna, pois foi possível construir uma função capaz de classificar os indivíduos da nossa amostra com uma acurácia alta. Em um segundo momento, essa metodologia, através da alta acurácia encontrada na validação cruzada, refletiu a importante conclusão da generalização dos nossos resultados. A alta acurácia encontrada na validação cruzada dos novos agrupamentos A e B, 95,2%, em relação à encontrada nos diagnósticos clínicos de origem, 23,8%, também enfatiza a heterogeneidade dos grupos definidos através das categorias diagnósticas em relação ao desempenho no CPT II. Nossos resultados são consistentes com Fair *et al.* (2012) que questionaram a potencial heterogeneidade encontrada entre pacientes classificados através das categorias diagnósticas e também a menos palpável heterogeneidade dos grupos controles. Eles avaliaram 285 crianças com TDAH e 213 controles através de uma extensa bateria neuropsicológica, e utilizando as metodologias de *graph theory* e *community detection approach* encontraram que o grupo de pacientes com TDAH era mais bem dividido em seis novos subgrupos baseados no resultado dos testes e os controles, em quatro novos subgrupos (Fair *et al.*, 2012). Nossos resultados são consistentes com este estudo que reforça a heterogeneidade encontrada dentro de um mesmo

grupo diagnóstico, assim como enfatiza a heterogeneidade no desempenho neuropsicológico que pode ocorrer dentro do grupo controle.

As variáveis do CPT II usadas na função discriminante desses novos agrupamentos, ordenadas por grau de importância, foram: variabilidade do erro padrão (0,776), erro padrão de TR (0,726), erro padrão de TR por intervalo interestímulo (0,607), TR por intervalo interestímulo (0,486), perseverações (0,460), comissão (0,366), detectabilidade (0,278), omissão (0,271), erro padrão de TR por bloco (0,191), TR por bloco (0,190), TR (0,112) e estilo da resposta (0,089). Essas medidas são consistentes com os achados de Miranda *et al.* (2012). Esse grupo utilizou o CPT II para comparar pacientes com TDAH com uma amostra normativa brasileira e encontrou tamanhos de efeito grandes nas mesmas variáveis que foram importantes para a construção do classificador dos novos agrupamentos deste estudo.

Interessante observar que as três medidas que mais influenciaram a diferenciação entre os novos agrupamentos foram as que medem variação no tempo de resposta. Em primeiro lugar a variabilidade apresentada pelos indivíduos ao seu próprio erro padrão geral (variabilidade), seguida da consistência do tempo de reação expresso como erro padrão para as respostas ao alvo (TR(EP)), seguida do erro padrão nos sub-blocos com diferentes intervalos interestímulo (TR(EP)IIE). A variabilidade do tempo de resposta é um dos prejuízos mais replicados no TDAH (Kuntsi *et al.*, 2001; Kuntsi; Stevenson, 2001; Castellanos; Tannock, 2002; Doyle *et al.*, 2005c; Doyle *et al.*, 2005b; Klein *et al.*, 2006; Barkley; Fisher, 2007; Epstein *et al.*,

2011) e variabilidade de resposta aumentada também está associado com THB (Brotman *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2009; Mattis *et al.*, 2011).

Variabilidade do tempo de resposta dependendo do intervalo interestímulo é indicativo de um nível de preparação para responder diferente dependendo do estímulo (Mattis *et al.*, 2011). Os indivíduos do grupo A do nosso estudo não estavam preparados para se ajustar a intervalos interestímulo mais longos. Eles estavam alerta e preparados para uma resposta imediata quando o estímulo era apresentado em intervalos mais curtos, mas não foram capazes de sustentar esse mesmo nível de alerta em intervalos longos (Mattis *et al.*, 2011). Brotman *et al.* (2009) sugerem que essa variabilidade de resposta aumentada seja um marcador endofenotípico inespecífico de psicopatologia. Nossos resultados são consistentes com esse achado, e sugerem que pelo menos um subgrupo de crianças e adolescentes apresenta esse marcador atencional.

No TDAH, a variabilidade no tempo de resposta vem sendo cada vez mais estudada por ser considerada uma característica nuclear dada a replicação desse achado em mais de uma tarefa, em mais de um grupo de pesquisa e em mais de uma cultura (Castellanos; Tannock, 2002). A constância dessa característica utilizando diferentes tarefas ressalta a estabilidade desse achado no TDAH. Por exemplo, um estudo comparou 55 controles e 57 pacientes em diferentes tarefas neuropsicológicas e encontrou que a variabilidade intrasujeito foi a característica que mais diferenciou os dois grupos (Klein *et al.*, 2006). Lambek *et al.* (2010) comparou 22 crianças e adolescentes com TDAH, porém sem déficit na

função executiva, com 26 TDAH com déficit na função executiva e 29 controles sem alterações de função executiva. O grupo com TDAH e déficit na função executiva apresentou um QI mais baixo e uma maior variabilidade no tempo de resposta quando comparado ao outro grupo com TDAH; não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos com TDAH em relação à sintomatologia de TDAH, nem em relação a prejuízos escolares (Lambek *et al.*, 2010). Variabilidade no tempo de resposta também foi observada em familiares de pacientes com TDAH (Bidwell *et al.*, 2007; Kuntsi *et al.*, 2010; Uebel *et al.*, 2010; Kuntsi; Klein, 2012). Um estudo com gêmeos discordantes para o diagnóstico de TDAH, 494 gêmeos univitelinos, 266 com TDAH e 228 sem TDAH foram comparados a 332 gêmeos controles em 15 medidas neuropsicológicas. Houve diferença estatística entre gêmeos com TDAH e controles, gêmeos sem TDAH e controles e entre irmãos gêmeos com e sem TDAH. As medidas que geraram correlações maiores foram velocidade de processamento e variabilidade no tempo de resposta (Bidwell *et al.*, 2007). Uebel *et al.* (2010) avaliando 205 pacientes com TDAH, 173 irmãos biológicos não afetados, e 53 controles encontraram uma variabilidade maior de resposta nos indivíduos com TDAH e em seus irmãos, sendo que estes apresentaram escores intermediários em relação aos indivíduos acometidos e controles. A relevância dessa característica também está associada ao possível prejuízo funcional apresentado por essas crianças. Em um estudo em 49 crianças com TDAH, 90% em uso de metilfenidato, e 67 crianças sem TDAH identificou que o erro padrão do tempo de reação foi o mediador que mais influenciou o déficit de



compreensão na leitura, relacionando variabilidade de resposta e gravidade dos sintomas apresentados (Flory *et al.*, 2006). Em um estudo longitudinal de aproximadamente 10 anos, Halperin *et al.* (2008) compararam indivíduos saudáveis com sujeitos que persistiram com sintomas de TDAH na adolescência e outro grupo considerado remitido (menos de três sintomas nas dimensões déficit de atenção e hiperatividade/impulsividade). Ambos haviam sido diagnosticados na infância com TDAH e haviam realizado uma extensa avaliação neuropsicológica. Variabilidade no tempo de resposta foi uma das três medidas que permaneceu significativa na comparação entre pacientes remitidos (sem sintomas clínicos) e controles. Os autores sugerem que a variabilidade de resposta deve ser considerada um traço da doença (Halperin *et al.*, 2008).

É possível encontrar mais de uma teoria na literatura associada à variabilidade no tempo de resposta, entretanto essas teorias foram levantadas e estudadas em pacientes com TDAH (Kuntsi; Stevenson, 2001; Rubia *et al.*, 2001; Sergeant *et al.*, 2003; Sonuga-Barke; Castellanos, 2007). Uma das teorias associadas com aumento na variabilidade de resposta, por exemplo, é a interferência do sistema de funcionamento padrão (*default-mode network*) durante a realização de uma tarefa (Sonuga-Barke; Castellanos, 2007). O *default-mode network* está ativo quando o indivíduo não está realizando nenhuma tarefa (Sonuga-Barke; Castellanos, 2007). Aparentemente, durante o desempenho de uma tarefa, há uma incapacidade de suprimir adequadamente esse sistema que por sua vez interferiria de forma intermitente levando a flutuações na atenção e variabilidade no tempo

de resposta. Como se houvesse uma falha na transição efetiva de um *default-mode* basal para um modo de processamento ativo requerido no desempenho de tarefas cognitivas. Ou seja, atividades cerebrais relacionadas com os estados de “repouso” cerebral (*resting brain states*) têm o potencial de interferir e assim reduzir a efetividade dos processos cognitivos requeridos no desempenho de tarefas em geral (Sonuga-Barke; Castellanos, 2007).

No THB, o prejuízo na atenção é um achado consistente em adultos, crianças e adolescentes, entretanto, a variabilidade no tempo de resposta foi muito menos avaliada e relatada nos estudos. Do ponto de vista histórico, é possível encontrar alguns estudos realizados com amostras pequenas e heterogêneas, mas que indicavam alterações relacionadas a alterações na atenção na doença maníaca-depressiva. Podemos citar um estudo, em 1922, que comparou 10 indivíduos adultos diagnosticados com transtornos do humor, dois pacientes com *dementia praecox* e dois sujeitos controles em uma tarefa que media a variabilidade do tempo de reação do indivíduo, sendo esta tarefa repetida no mesmo sujeito em intervalos que variaram de dois a sete meses. A conclusão do estudo descreve mais de um tipo de prejuízo da atenção dependendo do desempenho específico de cada sujeito. A atenção poderia estar alterada pela presença de sintomas maníacos que impediriam o indivíduo de se concentrar na tarefa, sendo este “invadido” por outros pensamentos; ou ainda o prejuízo poderia ser decorrente de sintomas psicóticos que de modo semelhante atrapalhariam a permanência do foco do indivíduo na tarefa; ou, em indivíduos com *dementia praecox*, a mente se

ausentaria por momentos (Lundholm, 1921-1922). Mais recentemente, um estudo em adultos comparando 34 controles, 34 pacientes com THB eutímicos e 37 pacientes com THB em mania, identificou uma maior variabilidade em pacientes com THB quando comparados a controles, e pacientes em mania apresentaram médias mais altas do que pacientes eutímicos (Bora *et al.*, 2006). Brotman *et al.* (2009) compararam os resultados em um teste de desempenho contínuo de 28 crianças e adolescentes com THB com 26 indivíduos saudáveis, porém em risco para THB por apresentarem um familiar acometido com THB, e 24 controles. Analisando os resultados do *Flanker Continuous Performance Test* os sujeitos em risco assim como os pacientes com THB apresentaram diferenças estatisticamente significantes com os controles em relação à variabilidade de resposta. Não houve diferença entre os sujeitos em risco e os pacientes com THB. Mattis *et al.* (2011) comparando pacientes medicados com THB, TDAH e THB+TDAH, encontraram que os indivíduos com THB e THB+TDAH apresentam uma variabilidade maior do que os sujeitos com TDAH. Esse grupo teve os mesmos achados em um estudo piloto anterior com indivíduos sintomáticos, reforçando o achado. Não há modelos teóricos desenvolvidos especificamente para pacientes com THB.

A abordagem realizada no nosso estudo abre novas possibilidades para o estudo de teorias fisiopatológicas. O agrupamento de indivíduos com mais de uma psicopatologia, porém, com uma característica semelhante como a variabilidade no tempo de resposta, permite o estudo desta função independente do diagnóstico categórico de origem. Será que as teorias

fisiopatológicas são diagnóstico-específicas? Ou será que estão relacionadas às características individuais dos sujeitos independentemente da classificação categórica baseada na fenomenologia e curso clínico?

Alguns grupos questionam se o uso de endofenótipos e biomarcadores realmente facilita o estudo patofisiológico dos transtornos (Boksa 2013, Joober 2013). Joober (2013) advoga que a heterogeneidade/complexidade de um fenótipo não é automaticamente igual a complexidade etiológica/causal. Ele reforça que o fenótipo complexo associado a uma agregação familiar forte permitiu o descobrimento de causas genéticas em algumas síndromes; um gene pode afetar múltiplos sistemas. Ele exemplifica que inúmeras doenças com herança mendeliana são síndromes complexas, como o nanismo. A identificação de genes relacionados ao nanismo teria sido muito mais complexa se o ponto de partida tivesse sido “baixa estatura” em vez da síndrome como um todo, visto que baixa estatura pode estar relacionada a inúmeras causas, inclusive ambientais, como má nutrição ou infecções (Joober, 2013). Outro exemplo é a meta-análise realizada por Flint e Munafò (2007). Eles analisaram a associação entre o endofenótipo desempenho na tarefa neuropsicológica *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e o genótipo COMT e não encontraram um tamanho de efeito maior entre os estudos que utilizaram endofenótipos versus aqueles que se basearam nos diagnósticos clínicos tradicionais (Flint; Munafò, 2007). Entretanto, a força tarefa associada ao DSM-V da Associação Americana de Psiquiatria (APA) e o NIMH com o RDoC

incentivam e estimulam fortemente essa abordagem (Insel *et al.*, 2010; Narrow; Kuhl, 2011).

A complexidade do construto atenção também é outra hipótese possível para entender os nossos resultados. Inúmeros modelos teóricos foram descritos na literatura para englobar a heterogeneidade encontrada nos diferentes estudos com TDAH (Barkley, 1997; Sergeant, 2005; Sonuga-Barke *et al.*, 2010). E, eventualmente, mais de uma teoria pode coexistir, visto que indivíduos agrupados dentro de um mesmo diagnóstico, ou até indivíduos agrupados dentro do grupo de indivíduos saudáveis, poderiam usar diferentes estratégias para atingir um desempenho adequado nas atividades diárias.

O grupo chefiado por Sonuga-Barke, por exemplo, tenta explicar a heterogeneidade dos achados da literatura sugerindo que o sintoma prejuízo da atenção tenha mais de um correlato neurofisiológico. Ele sugere um modelo no qual os pacientes com TDAH seriam divididos em três grupos diferentes dependendo do sistema cerebral alterado: desregulação dorso-fronto-estriatal baseado no controle inibitório, desregulação ventro-fronto-estriatal relacionada à alteração nos circuitos de recompensa e aversão ao atraso ou ainda déficits temporais associados a um déficit na noção de tempo (*timing deficit*) (Sonuga-Barke *et al.*, 2010). Ou seja, o substrato anatomopatológico dentro de uma mesma patologia pode ser diferente, e poderia levar a escores diferentes dependendo dos testes estudados. Sonuga-Barke *et al.* (2010) aplicaram uma extensa bateria neuropsicológica em 77 indivíduos com TDAH, 65 irmãos e 50 controles e dependendo do

desempenho nos testes os indivíduos teriam um desses três modelos propostos alterado. Eles encontraram que 24,7% da amostra de TDAH se encaixaram no modelo de déficits temporais; 19,5% no modelo de desregulação ventro-fronto-estriatal, 6,4% no modelo de desregulação dorso-fronto-estriatal, e 28,6% não apresentaram nenhum desses três déficits. Os irmãos apresentaram escores intermediários entre os indivíduos com TDAH e os controles nos testes avaliados e o déficit apresentado correspondia ao déficit apresentado pelos probandos nos domínios de desregulação dorso-fronto-estriatal e déficits temporais. Este estudo não confirmou o terceiro modelo relacionado à aversão ao atraso, que já havia sido evidenciado em outros estudos (Sonuga-Barke *et al.*, 2008; Bitsakou *et al.*, 2009). Ou seja, apesar da tentativa de explicar a fisiopatologia do TDAH com mais de um modelo, a inconsistência dos achados ainda persiste nas investigações atuais.

Os nossos resultados sugerem que essa contradição dificilmente pode ser resolvida pela comparação dos grupos fenotípicos determinados pelas categorias diagnósticas. A classificação categórica persiste hoje como uma taxonomia descritiva. O DSM-IV e a CID 10 se baseiam em descrições clínicas e não em mecanismos cerebrais, e, ao estudarmos os mecanismos fisiopatológicos por vezes as barreiras diagnósticas podem não ser necessariamente respeitadas. Ou seja, as categorias baseadas em sinais e sintomas podem não capturar os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos (Insel *et al.*, 2010; Morris e Cuthbert, 2012). Na medicina encontram-se inúmeros exemplos que reforçam a importância de identificar

grupos cada vez mais homogêneos de sujeitos acometidos com o objetivo de beneficiar tratamentos mais específicos. Na oncologia, por exemplo, não se deve tomar nenhuma decisão clínica baseada no diagnóstico amplo câncer de mama, mas devem-se identificar características específicas daquelas células tumorais, por exemplo, a identificação de células hormônio-sensíveis, possibilitando assim um tratamento específico e uma mudança significativa no prognóstico desses pacientes (Goldhirsch *et al.*, 2009). A identificação de testes cognitivos ou marcadores biológicos que dividam os sujeitos em subgrupos dentro de um mesmo diagnóstico psiquiátrico homogeneiza os indivíduos possibilitando, por exemplo, um melhor tratamento (Kapur *et al.*, 2012). Poderíamos chamar de uma “psiquiatria estratificada” na qual os testes cognitivos e outros biomarcadores coexistiriam com os sistemas diagnósticos convencionais. O paciente seria primeiro diagnosticado através do DSM-V ou CID 11 e em seguida avaliado através de testes cognitivos ou marcadores biológicos que poderiam auxiliar na sugestão de condutas diferentes ou até predizer prognósticos distintos (Kapur *et al.*, 2012).

O desenho experimental utilizado neste estudo cria novos agrupamentos mais homogêneos em relação a função atenção medida pelo CPT II, abrindo novas possibilidades para a pesquisa, inclusive para o potencial de propostas de uma “psiquiatria estratificada”. Soma-se a isso a possibilidade de compreender melhor as particularidades dos indivíduos que apresentam um diagnóstico clínico formal, porém não apresentam alterações cognitivas no teste usado; assim como o estudo da resiliência encontrada

nos indivíduos saudáveis que apresentaram um desempenho alterado nas medidas avaliadas, porém não apresentam nenhum diagnóstico clínico formal.

Eventualmente quando somamos mais de um marcador biológico ou cognitivo os grupos formados podem diferir. Os indivíduos classificados no grupo A, ao mudarmos a característica avaliada, poderiam ser classificados no grupo B; ou ainda a amostra poderia ser mais bem dividida em três grupos, em vez de dois. Será um desafio entender como devemos agrupar esses pacientes baseados em mais de um marcador. Será que devemos tratar todos os marcadores com a mesma importância? Será que a abordagem deve ser customizada considerando cada marcador alterado separadamente? Ainda não há respostas para estes questionamentos.

As limitações deste estudo incluem o uso de apenas um teste para avaliar um construto tão complexo como a atenção e uma amostra relativamente pequena. O desempenho dos pacientes com THB compatível com a média da amostra normativa pode ter sido um artefato do teste utilizado, ou seja, este teste pode não ter apreendido o real prejuízo atencional nesses pacientes; apesar de ser um teste extensamente usado na literatura de THB. Limitações próprias do CPT II como críticas feitas à metodologia usada na amostra normativa norte-americana: presença de um número grande de crianças da área rural e afro-americanas limitando a generalização dos dados e falta de controle de psicopatologias nesta amostra normativa (Conners; Staff, 2000, 2004). O uso da amostra normativa padrão do teste CPT II e não dados de uma amostra brasileira.



Além disso, nossos resultados não podem ser generalizados para crianças abaixo de 12 anos. Neste estudo apenas crianças e adolescentes acima de 12 anos foram incluídos com o objetivo de minimizar possíveis confundidores, dado que efeitos robustos relacionados à idade foram encontrados em estudos epidemiológicos (Conners *et al.*, 2003, Miranda *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2013). O corte em 12 anos foi baseado nos estudos de atenção (Conners *et al.*, 2003; Miranda *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2013) e em estudos de desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro (Vaidya, 2012). O uso de medicação pelos indivíduos com THB e THB+TDAH e a avaliação cognitiva na vigência de mais de um estado de humor nesses pacientes pode ter influenciado os resultados e devem também ser considerados como limitações do nosso estudo.

Em suma, nossos achados refletem a heterogeneidade encontrada em pacientes classificados através de categorias diagnósticas e sugerem que a abordagem da metodologia do RDoC pode ser de grande valia para a melhor compreensão dos transtornos psiquiátricos que acometem crianças e adolescentes. Essa metodologia pode identificar subgrupos significativos com o objetivo de entender melhor a fisiopatologia dos transtornos e promover caminhos nos quais a pesquisa pode trazer benefícios para decisões clínicas (Morris; Cuthbert, 2012). No nosso conhecimento este é o primeiro trabalho em crianças e adolescentes que usou essa abordagem de pesquisa.

## 7 - Conclusão

---

No presente estudo buscou-se compreender o prejuízo da atenção em indivíduos com THB, TDAH, THB+TDAH e controles partindo de um referencial distinto. Partiu-se dos resultados obtidos no teste de desempenho contínuo CPT II em vez de partir da comparação entre as categorias diagnósticas determinadas pelo DSM-IV.

A partir desse referencial, foi possível averiguar que:

1. O melhor agrupamento entre esses sujeitos se deu em dois grupos (A e B);
2. O agrupamento se deu: grupo A: 30,0% THB, 16,7% Controles, 52,2% TDAH e 51,5% THB + TDAH e grupo B: 70,0% THB, 83,3% Controles, 47,8% TDAH e 48,5% THB+TDAH;
3. A acurácia do classificador foi melhor na divisão de dois grupos quando comparada aos quatro grupos de origem.

## 8 - Referências

---

- Achenbach TM. *Manual for the child behavior checklist/4–18 and the 1991 Profile*. Burlington/VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
- Ancin I, Santos JL, Teijeira C, Sanchez-Morla EM, Bescos MJ, Argudo I, Torrijos S, Vazquez-Alvarez B, De La Vega I, Lopez-Ibor JJ, Barabash A, Cabranes-Diaz JA. Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(3): 235-45.
- Andreou P, Neale BM, Chen W, Christiansen H, Gabriels I, Heise A, Meidad S, Muller UC, Uebel H, Banaschewski T, Manor I, Oades R, Roeyers H, Rothenberger A, Sham P, Steinhausen HC, Asherson P, Kuntsi J. Reaction time performance in ADHD: improvement under fast-incentive condition and familial effects. *Psychol Med*. 2007;37(12): 1703-15.
- Andrews G, Slade T, Peters L. Classification in psychiatry: ICD-10 versus DSM-IV. *Br J Psychiatry*. 1999;174:3-5.
- Angold A, Costello EJ. Depressive comorbidity in children and adolescents: empirical, theoretical, and methodological issues. *Am J Psychiatry*. 1993;150(12): 1779-91.
- Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med*. 2007;37(5): 679-87.
- Ardekani BA, Tabesh A, Sevy S, Robinson DG, Bilder RM, Szeszko PR. Diffusion tensor imaging reliably differentiates patients with schizophrenia from healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(1): 1-9.
- Arnold LE, Demeter C, Mount K, Frazier TW, Youngstrom EA, Fristad M, Birmaher B, Findling RL, Horwitz SM, Kowatch R, Axelson DA. Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD: comparison and comorbidity in the LAMS clinical sample. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6): 509-21.

- Arnold LE, Mount K, Frazier T, Demeter C, Youngstrom EA, Fristad MA, Birmaher B, Horwitz S, Findling RL, Kowatch R, Axelson D. Pediatric bipolar disorder and ADHD: family history comparison in the LAMS clinical sample. *J Affect Disord.* 2012;141(2):382-9.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38(6): 771-85.
- Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10): 1139-48.
- Barbosa G, Dias M, Gaião A, Lorenzo W. Escala para avaliação de depressão em crianças - revisada (CDRS-R): uma análise exploratória. *Infanto - Rev Neuropsiq Inf Adol.* 1997;5(1): 15-8.
- Barkley R, Murphy K. Deficient Emotional Self-Regulation in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The relative Contributions of Emotional Impulsiveness and ADHD Symptoms to Adaptive Impairments in Major Life Activities. *Journal of ADHD & related Disorders.* 2010;1(4): 5-28.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1): 65-94.
- Barkley RA, Murphy KR.; Fischer M. *ADHD in adults: What the science says.* New York: Guilford Press; 2007.
- Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL, Fonseca M, Najt P, Hunter K, Pliszka SR, Soares JC. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9 Suppl 1: 145-59.

- Beck LH, Bransome ED, Jr., Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol.* 1956;20(5): 343-50.
- Bhangoo RK, Dell ML, Towbin K, Myers FS, Lowe CH, Pine DS, Leibenluft E. Clinical correlates of episodicity in juvenile mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13(4): 507-14.
- Bidwell LC, Willcutt EG, Defries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62(9): 991-8.
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2005;366(9481): 237-48.
- Biederman J, Faraone SV, Petty C, Martelon M, Woodworth KY, Wozniak J. Further evidence that pediatric-onset bipolar disorder comorbid with ADHD represents a distinct subtype: results from a large controlled family study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(1): 15-22.
- Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord.* 2004a;82 Suppl 1: S45-58.
- 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.* 2004b;72(5): 757-66.
- Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res.* 2011a;45(2): 150-5.

- Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res.* 2010a;177(3): 299-304.
- Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Fried R, Byrne D, Mirto T, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry.* 2010b;167(4): 409-17.
- Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2012a;73(7): 941-50.
- Biederman J, Petty CR, Wozniak J, Wilens TE, Fried R, Doyle A, Henin A, Bateman C, Evans M, Faraone SV. Impact of executive function deficits in youth with bipolar I disorder: a controlled study. *Psychiatry Res.* 2011b;186(1): 58-64.
- Biederman J, Spencer T, Lomedico A, Day H, Petty CR, Faraone SV. Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Psychol Med.* 2012b;42(3): 639-46.
- Biederman J, Spencer TJ, Petty C, Hyder LL, O'Connor KB, Surman CB, Faraone SV. Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012c;8: 267-76.
- Birmaher B. Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2007a;164(4): 537-9.
- Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Keller M. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2): 175-83.



- Birmaher BA, Axelson D, Pavuluri, M. Bipolar disorder. In: Martin A, Volkmar FR, Lewis M (editor emeritus), editores. *Lewis' child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007b. p. 513-28.
- Bitsakou P, Psychogiou L, Thompson M, Sonuga-Barke EJ. Delay Aversion in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: an empirical investigation of the broader phenotype. *Neuropsychologia*. 2009;47(2): 446-56.
- Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(2): 75-7.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6): 1097-102.
- Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E. Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(6): 628-35.
- Brown TA. Executive functions and attention deficit hyperactivity disorder: implications of two conflicting views. *International Journal of Disability, Development and Education*. 2006;53(1): 35-46.
- Burgess PW. Theory and methodology in executive function research. In: Rabbit P. (Ed.). *Methodology of frontal and executive function*. East Sussex, UK: Psychology Press Publishers; 1997. p. 81-116.
- Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, Pliszka S, Soares JC. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J Affect Disord*. 2006;91(1): 33-7.
- Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8): 617-28.

- Castillo M, Kwock L, Courvoisie H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(5): 832-8.
- Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002;180: 320-6.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10): 1605-11.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002;180: 313-9.
- Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10): 1980-2.
- Conners C. *Conners' Continuous Performance Test user's manual.* Toronto: Multi-Health Systems 1994; .
- Conners CK, Staff M. *Conners' Continuous Performance Test II for Windows: Technical guide and Software Manual.* Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc; 2000, 2004.
- Conners CK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2003;31(5): 555-62.
- Cooper JE, Kendell RE, Gurland BJ, Sharpe L, Copeland JRM, Simon R. *Psychiatric diagnosis in New York and London: a comparative study of hospital admissions.* New York: Oxford University Press; 1972.

- Cordás TA, Seixas A, Arantagy EW, Mota A. História da Psiquiatria. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF, editores. *Clínica Psiquiátrica*. São Paulo: Manole; 2011. p. 4-21.
- Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res*. 1988;26(2): 223-38.
- Coutinho G, Mattos P, Abreu N. Atenção. In: Fuentes DF, M-DL, Camargo, CHP et al. *Neuropsicologia – Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- Cunha JA. *Psicodiagnóstico*. Porto Alegre: ArtMed; 2002.
- Dalgalarondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. São Paulo, SP, Brasil: Editor Artes Médicas Sul Ltda; 2000.
- DelBello MP, Adler CM, Amicone J, Mills NP, Shear PK, Warner J, Strakowski SM. Parametric neurocognitive task design: a pilot study of sustained attention in adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;82 Suppl 1: S79-88.
- Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J, Faraone SV. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*. 2005a;57(11): 1324-35.
- Doyle AE, Wilens TE, Kwon A, Seidman LJ, Faraone SV, Fried R, Swezey A, Snyder L, Biederman J. Neuropsychological functioning in youth with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2005b;58(7): 540-8.
- 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*. 2005c;46(7): 774-803.

- Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2009;39(8): 1253-63.
- Egeland J, Kovalik-Gran I. Measuring several aspects of attention in one test: the factor structure of conners' continuous performance test. *J Atten Disord.* 2010b;13(4): 339-46.
- Egeland J, Kovalik-Gran I. Validity of the factor structure of Conners' CPT. *J Atten Disord.* 2010a;13(4): 347-57.
- Epstein JN, Langberg JM, Rosen PJ, Graham A, Narad ME, Antonini TN, Brinkman WB, Froehlich T, Simon JO, Altaye M. Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology.* 2011;25(4): 427-41.
- Fair DA, Bathula D, Nikolas MA, Nigg JT. Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(17): 6769-74.
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Attention deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder in girls: further evidence for a familial subtype? *J Affect Disord.* 2001;64(1): 19-26.
- Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(8): 1046-55.
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26(1): 57-63.
- Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med.* 2007;37(2): 163-80.

- Flory K, Milich R, Lorch EP, Hayden AN, Strange C, Welsh R. Online story comprehension among children with ADHD: which core deficits are involved? *J Abnorm Child Psychol.* 2006;34(6): 853-65.
- Frades I, Matthiesen R. Overview on techniques in cluster analysis. *Methods Mol Biol.* 2010;593: 81-107.
- Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Zimmerman B. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry.* 2002a;159(6): 927-33.
- Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(5): 459-67.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Bolhofner K, Craney JL, Frazier J, Beringer L, Nickelsburg MJ. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002b;12(1): 11-25.
- Glahn DC, Bearden CE, Caetano S, Fonseca M, Najt P, Hunter K, Pliszka SR, Olvera RL, Soares JC. Declarative memory impairment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7(6): 546-54.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8): 1319-29.
- Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Leonard H, Hunt J, Bridge JA, Brent DA, Keller M.

- History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord.* 2005;7(6): 525-35.
- Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ, Turner TH, Bilker WB, Kohler C, Siegel SJ, Gur RE. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5): 766-76.
- Halperin JM, Trampush JW, Miller CJ, Marks DJ, Newcorn JH. Neuropsychological outcome in adolescents/young adults with childhood ADHD: profiles of persisters, remitters and controls. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49(9): 958-66.
- Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Wozniak J, Faraone SV, Harrington K, Davis S, Doyle AE. Can bipolar disorder-specific neuropsychological impairments in children be identified? *J Consult Clin Psychol.* 2007;75(2): 210-20.
- Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Hirshfeld-Becker DR, Micco JA, Miller KG, Rycyna CC, Wozniak J. Is psychopharmacologic treatment associated with neuropsychological deficits in bipolar youth? *J Clin Psychiatry.* 2009;70(8): 1178-85.
- Holtmann M, Goth K, Wockel L, Poustka F, Bolte S. CBCL-pediatric bipolar disorder phenotype: severe ADHD or bipolar disorder? *J Neural Transm.* 2008;115(2): 155-61.
- Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6: 155-79.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7): 748-51.

- James W. Attention. In: James W. The principles of psychology. Adelaide, Australia: The University of Adelaide Library; 2012. cap. 11. Disponível em <http://ebooks.adelaide.edu.au/j/james/william/principles/complete.html#chapter11>. Acessado última vez em: 31 de maio de 2013.
- Januzzi P, Baeninger R. Qualificação sócio-econômica e demográfica das classes da escala da ABIPEME. *Revista de Administração*. 1996;149(1).
- Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(7): 475-83.
- Johnson RA e Wichern DW 2002. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. New Jersey, Prentice Hall.
- Joober R. On the simple and the complex in psychiatry, with reference to DSM 5 and Research Domain Criteria. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(3): 148-51.
- Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(6): 595-605.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012; 17(12):1174-9.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7): 980-8.
- Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1): 4-12.

- Kendler KS, Munoz RA, Murphy G. The development of the Feighner criteria: a historical perspective. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2): 134-42.
- Klein C, Wendling K, Huettner P, Ruder H, Peper M. Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10): 1088-97.
- Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, Patschurek-Kliche K, Scheuerecker J, Decker P, Gaser C, Moller HJ, Meisenzahl EM. Early recognition and disease prediction in the At-Risk Mental States for Psychosis Using Neurocognitive Pattern Classification. *Schizophr Bull*. 2012; 38(6):1200-15.
- Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005a;7(6): 483-96.
- Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005b;44(3): 213-35.
- Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, Emslie GJ, Weinberg WA, Rush AJ. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(6): 713-20.
- Kuntsi J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(2): 211-9.
- Kuntsi J, Klein C. Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9: 67-91.
- Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J. Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(2): 199-210.



- Kuntsi J, Wood AC, Rijdsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder into 2 familial factors. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(11): 1159-67.
- Lambek R, Tannock R, Dalsgaard S, Trillingsgaard A, Damm D, Thomsen PH. Validating neuropsychological subtypes of ADHD: how do children with and without an executive function deficit differ? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(8): 895-904.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(4): 454-63.
- Lewinsohn PM, Seeley JR, Klein DN. Bipolar disorders during adolescence. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;Suppl(418): 47-50.
- Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6): 975-82.
- Lundholm H. Reaction time as an indicator of emotional disturbances in maniac-depressive psychoses. *J Abnorm Psychol Soc Psychol*. 1921-1922;292-318.
- Mattis S, Papolos D, Luck D, Cockerham M, Thode HC, Jr. Neuropsychological factors differentiating treated children with pediatric bipolar disorder from those with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(1): 74-84.
- Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV

de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2006;28(3): 290-7.

McClure EB, Treland JE, Snow J, Schmajuk M, Dickstein DP, Towbin KE, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9): 1644-51.

Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10): 980-9.

Mick E, Biederman J, Pandina G, Faraone SV. A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11): 1021-7.

Miklowitz DJ, Chang KD. Prevention of bipolar disorder in at-risk children: theoretical assumptions and empirical foundations. *Dev Psychopathol*. 2008;20(3): 881-97.

Miranda MC, Barbosa T, Muszkat M, Rodrigues CC, Sinnes EG, Coelho LF, Rizzuti S, Palma SM, Bueno OF. Performance patterns in Conners' CPT among children with attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(2): 91-6.

Miranda MC, Rivero T, Bueno OFA. The effects of age and gender on Conners' Continuous Performance Test (CCPT II) performances in the Brazilian adolescents. *Psychology & Neuroscience (Online)*. 2013.

Miranda MC, Sinnes EG, Pompeia S, Bueno OFA. A comparative study of performance in the Conners' Continuous Performance Test between

- Brazilian and North American children. *J Atten Disord.* 2008;11(5): 588-98.
- Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(1): 29-37.
- Narrow WE, Kuhl EA. Dimensional approaches to psychiatric diagnosis in DSM-5. *J Ment Health Policy Econ.* 2011;14(4): 197-200.
- National Institute of Mental Health. *The National Institute of Mental Health Strategic Plan: Strategic Objective 1: Promote discovery in the brain and behavioral sciences to fuel research on the causes of mental disorders.* Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; 2008. Disponível em: <http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>. Acessado última vez em: 10 de junho de 2013.
- Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11): 1424-35.
- Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *J Abnorm Psychol.* 2004;113(4): 614-25.
- Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry.* 2005;57(11): 1224-30.
- Orvaschel H. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Epidemiologic Version (K-SADS-E) 5. Florida: Nova Southeastern University, Center for Psychological Studies; 1994.
- Parasuraman R. *The attentive brain.* London, England: The MIT Press: 2000.

- Pardo PJ, Georgopoulos AP, Kenny JT, Stuve TA, Findling RL, Schulz SC. Classification of adolescent psychotic disorders using linear discriminant analysis. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3): 297-306.
- Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(3): 289-97.
- Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(9): 846-71.
- Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2004;80(1): 19-28.
- Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral EM, Moss M, Sweeney JA. Impact of neurocognitive function on academic difficulties in pediatric bipolar disorder: A clinical translation. *Biol Psychiatry.* 2006a; 60(9): 951-6.
- Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 2006b; 163(2): 286-93.
- Pavuluri MN, West A, Hill SK, Jindal K, Sweeney JA. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder: 3-year follow-up shows cognitive development lagging behind healthy youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(3): 299-307.
- Phillips J, Frances A, Cerullo MA, Chardavoyne J, Decker HS, First MB, Ghaemi N, Greenberg G, Hinderliter AC, Kinghorn WA, LoBello SG, Martin EB, Mishara AL, Paris J, Pierre JM, Pies RW, Pincus HA, Porter D, Pouncey C, Schwartz MA, Szasz T, Wakefield JC, Waterman GS, Whooley O, Zachar P. The six most essential questions in psychiatric

- diagnosis: a pluralogue part 1: conceptual and definitional issues in psychiatric diagnosis. *Philos Ethics Humanit Med.* 2012;7: 3.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6): 942-8.
- Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 1980;32(1): 3-25.
- Posner MI, Boies SJ. Components of attention. *Psychological Review.* 1971;78: 391-408.
- Poznanski E, Freeman LN, Mokros HB. Children's depression scale-revised. *Psychopharmacology Bulletin.* 1985;21: 979-89.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord.* 2002;72(3): 209-26.
- Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry.* 2013;12(2): 92-8.
- Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA, Kupfer DJ. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry.* 2009;166(6): 645-50.
- Rivero T. *Análise do desempenho dos índices do Conners' Continuous Performance Test (CCPT) em uma amostra de adolescentes com TDAH* [dissertação]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 2010.
- Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1970;126(7): 983-7.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;93(1-3): 105-15.

- Rosen PJ, Epstein JN. A pilot study of ecological momentary assessment of emotion dysregulation in children. *Journal of ADHD & related Disorders*. 2010;1(4): 39-52.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Jr., Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*. 1956;20(5): 343-50.
- Rousseeuw PJ. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1987;20: 53-65.
- Rubia K, Taylor E, Smith AB, Oksanen H, Overmeyer S, Newman S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry*. 2001;179: 138-43.
- Rucklidge JJ. Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9): 921-8.
- Seidman LJ, Breiter HC, Goodman JM, Goldstein JM, Woodruff PW, O'Craven K, Savoy R, Tsuang MT, Rosen BR. A functional magnetic resonance imaging study of auditory vigilance with low and high information processing demands. *Neuropsychology*. 1998;12(4):505-18.
- Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7): 583-92.
- Sergeant JA 2005. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry* 57(11): 1248-55.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11): 1228-31.

- Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord.* 2006;8(6): 710-20.
- Singh MK, DelBello MP, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Inhibition and attention in adolescents with nonmanic mood disorders and a high risk for developing mania. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009;31(1): 1-7.
- Skirrow C, Hosang GM, Farmer AE, Asherson P. An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):143-159.
- Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4): 345-55.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(7): 977-86.
- Sonuga-Barke EJ, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17(2): 367-84, ix.
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35(6): 773-82.
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*, Third Edition. New York: Oxford University Press; 2006.
- Sullivan PF, Kendler KS. Typology of common psychiatric syndromes. An empirical study. *Br J Psychiatry.* 1998;173: 312-9.

- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, Clevenger W, Davies M, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Owens EB, Pelham WE, Schiller E, Severe JB, Simpson S, Vitiello B, Wells K, Wigal T, Wu M. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2): 168-79.
- Thatcher RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn*. 1992;20(1): 24-50.
- Thatcher RW, Walker RA, Giudice S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science*. 1987;236(4805): 1110-3.
- Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186: 32-40.
- Tillman R, Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(3): 267-71.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5): 453-73.
- Udal AH, Oygarden B, Egeland J, Malt UF, Lovdahl H, Pripp AH, Groholt B. Executive deficits in early onset bipolar disorder versus ADHD: Impact of processing speed and lifetime psychosis. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2013;18(2): 284-99.



- Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Borger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schafer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(2): 210-8.
- Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. In: Stanford C, Tannock R. *Behavioral neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and its treatment*. London: Springer; 2012.
- Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9): 1250-6.
- Vella G, Aragona M, Alliani D. The complexity of psychiatric comorbidity: a conceptual and methodological discussion. *Psychopathology*. 2000; 33(1): 25-30.
- Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9): 1429-39.
- Voelbel GT, Bates ME, Buckman JF, Pandina G, Hendren RL. Caudate nucleus volume and cognitive performance: Are they related in childhood psychopathology? *Biol Psychiatry*. 2006;60(9): 942-50.
- Walshaw PD, Alloy LB, Sabb FW. Executive function in pediatric bipolar disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: in search of distinct phenotypic profiles. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(1): 103-20.
- Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation/Harcourt Brace & Company; 1999.

- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11): 1336-46.
- Williams LM, Hermens DF, Thein T, Clark CR, Cooper NJ, Clarke SD, Lamb C, Gordon E, Kohn MR. Using brain-based cognitive measures to support clinical decisions in ADHD. *Pediatr Neurol*. 2010;42(2): 118-26.
- Wozniak J, Biederman J, Mundy E, Mennin D, Faraone SV. A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(12): 1577-83.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133: 429-35.
- Youngstrom E, Youngstrom JK, Starr M. Bipolar diagnoses in community mental health: Achenbach Child Behavior Checklist profiles and patterns of comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2005;58(7): 569-75.
- Zepf FD. Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1): 63-72.