

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA TROCA DO METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA O METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA NO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

CARLOS RENATO MOREIRA MAIA

ORIENTADOR

PROF. DR. LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

Março/2009

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA TROCA DO METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA O METILFENIDATO DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA NO TRANSTORNO DE DÉFICIT
DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Carlos Renato Moreira Maia

Orientador

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, 18 de Março/2009.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Luis Augusto Rohde pela atenção, dedicação, generosidade, incentivo, exemplo... por tudo, meu sincero agradecimento!

Aos colegas do ProDAH-adultos, pela colaboração com os dados.

Ao Guilherme Polanczyk pela disponibilidade com o banco de dados.

Ao Professor Marcelo Schmitz, por ter me acolhido no estágio de docência.

À Clarissa Paim, por sua eficiência e bom humor.

Aos assistentes de pesquisa, Breno Matte e Henrique Ludwig, pelo empenho e dedicação na coleta de dados.

Aos pacientes, que sem eles nada seria possível.

À Novartis.

Aos meus pais, Maria Helena e Carlos Max (*in memoriam*) pelo carinho e incentivo aos estudos.

À minha esposa, Christine pelo amor, tranquilidade e paciência comigo.

À Lívia, que ainda não sabe o quanto é uma pequena grande incentivadora nas horas difíceis.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	05
RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	11
1 - INTRODUÇÃO.....	14
2 - BASE CONCEITUAL.....	15
2.1 O Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade.....	15
2.2 Diagnóstico e quadro clínico.....	17
2.3 Comorbidades e Prejuízos do TDAH.....	20
2.4 Tratamento Medicamentoso do TDAH.....	23
2.4.1 Problemas Relacionados com o uso do Metilfenidato.....	25
2.4.2 O Metilfenidato de Liberação Prolongada.....	28
2.4.3 Estudos que Avaliaram a Troca do MFD-LI para MFD-LP.....	30
3 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
4 - OBJETIVOS.....	47
4.1 Objetivo Principal.....	47
4.2 Objetivos Secundários.....	47
5 - JUSTIFICATIVAS.....	48
6 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	49
7 - ARTIGO EM INGLÊS.....	50
8 - CONCLUSÕES.....	78
Anexo 1: Escala SNAP-IV - Crianças.....	80
Anexo 2: Escala SNAP-IV - Adultos.....	81
Anexo 3: Escala CGI.....	82
Anexo 4: Escala Barkley/SERS.....	83
Anexo 5: Escala de Satisfação com o Tratamento.....	84
Anexo 6: Escala de Classificação do Nível Sócio-econômico.....	85
Anexo 7: Artigos que avaliaram a troca de MPH.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
AHA	American Heart Association
AIC	Akaike's information criterion
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
bpm	Batimentos por minuto
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
CBCL	Child Behavior Checklist
C-GAS	Children's Global Assessment Scale
CI	Confidence Interval
CVA	Cerebral Vascular Accident
D	Desatento
DM	Depressão Maior
DP	Desvio Padrão
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Eletroencefalograma
EEM	Exame do Estado Mental
ES	Effect size
FDA	Food and Drug Administration
H/I	Hiperatividade/Impulsividade
ILK	Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen
IQ	Intelligence quotient
IOWA	Inattention/Overactivity With Agression
IRB	Institutional Review Board
K-SADS-E	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MEM	Mixed-Effects Model
MFD	Metilfenidato

MFD-LI	Metilfenidato de liberação imediata
MFD-LP	Metilfenidato de liberação prolongada
MFD OROS®	Metilfenidato Osmotic Release Oral System
MFD SODAS™	Metilfenidato Spheroidal Oral Drug Absorption System
M.I.N.I	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPH	Methylphenidate
MPH-ER	Methylphenidate extended release
MPH-IR	Methylphenidate immediate release
MPH-OROS®	Methylphenidate Osmotic-controlled release system
MPH-SODAS™	Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System
Methylphenidate-IR	Methylphenidate-Immediate Release
mmHg	Milímetros de mercúrio
MTA	The Multimodal Treatment Study of Children with ADHD
O/D	Oposição/Desafio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PGA	Parent Global Assessment
ProDAH	Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
QI	Quociente de inteligência
RCT	Randomized Clinical Trial
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SCID-IV-R	Structured Clinical Interview for DSM-IV – Revised
SERS	Barkley's Side Effect Rating Scale
SNAP-IV	Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire
SPA	Substâncias Psicoativas
SPECT	Tomografia com emissão de fótons únicos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SD	Standard Deviation
TA	Transtornos de Ansiedade
TC	Transtorno de Conduta

TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
THB	Transtorno do Humor Bipolar
TOD	Transtorno de Oposição e Desafio
TUS	Transtorno por Uso de Substâncias
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale—third edition

RESUMO

Introdução:

O metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) é um psicofármaco receitado mundialmente para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH). Embora eficaz, o MFD-LI está associado a problemas de adesão ao tratamento, uma vez que os pacientes necessitam ingerir os comprimidos várias vezes ao dia. O *Spheroidal Oral Drug Absorption System* (SODAS™) é uma formulação de metilfenidato de liberação prolongada (MFD-LP) que mimetiza a administração de MFD-LI duas vezes ao dia, e que apresenta menor flutuação nos níveis séricos. Nesta formulação, cinquenta por cento dos grânulos com revestimento para liberação entérica são liberados aproximadamente 4 horas após a administração, proporcionando um perfil de ação semelhante a duas tomadas ao dia do MFD-LI. O MFD SODAS™ libera de imediato 50% do medicamento, proporcionando um rápido início de ação quando comparado ao sistema de liberação OROS®. Poucos estudos avaliaram a troca do MFD-LI para o MFD-LP, sendo que desses, apenas crianças e adolescentes foram avaliados, e nenhum verificou os preditores de insatisfação da troca do MFD-LI para o MFD-LP.

Objetivos:

Este estudo tem como objetivo avaliar os sintomas de TDAH, ou preditores de insatisfação e/ou desistência do tratamento naqueles pacientes clinicamente estáveis que fizeram a troca do MFD-LI para o MFD SODAS™.

Método:

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV, e estabilidade de sintomas com o uso do MFD-LI. Os critérios de exclusão foram: condição clínica coexistente que pudesse impedir a prescrição de MFD SODAS™; diagnóstico de abuso ou dependência de álcool e/ou drogas de abuso; diagnóstico prévio de retardo mental moderado; tratamento psicoterápico concomitante. Este é um ensaio clínico aberto realizado em oito semanas. Os pacientes foram

designados a receber doses de MFD SODAS™ de acordo com a dose de MFD-LI previamente estabelecida. A eficácia foi avaliada através das escalas SNAP-IV e CGI-S, e eventos adversos através da *Barkley's Side Effect Rating Scale* (SERS). Foi solicitado aos participantes que classificassem sua satisfação com o tratamento através de uma escala Likert de 5 pontos. Também foram avaliados os seguintes potenciais preditores de resposta: sexo, idade, etnia, nível socioeconômico, comorbidades, subtipos de TDAH, resultados das escalas SNAP-IV e SERS no *baseline*, tempo de tratamento, tratamento farmacológico concomitante, dose de MFD-LI prévia ao início do estudo e a existência de pausa do tratamento nos finais de semana.

Resultados:

A partir de uma amostra total de 207 crianças, adolescentes e adultos (provenientes do ambulatório adulto e infantil de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) foi possível contatar 133 pacientes, os quais sessenta e dois pacientes foram elegíveis a participar do estudo, e 47 completaram as oito semanas de tratamento. Não se encontrou diferença significativa no escore total do SNAP-IV durante o protocolo - *baseline*, semana 4 e 8 [$F(1, 51,26) = 0,012$; $p = 0,913$]. Ao todo, 46 (74,2%) dos pacientes relataram estar satisfeitos com o novo tratamento, 16 (25,8%) estavam insatisfeitos ou saíram do protocolo. Nas análises univariadas, foi detectada uma tendência para a associação entre etnia e insatisfação ($p = 0,05$). Não se encontrou uma diferença significativa nos escores da SERS durante o ensaio clínico [$F(1, 111,49) = 0,748$; $p = 0,389$]. Em onze eventos adversos ocorreram ao menos 5% em alguma das avaliações (*baseline*, 4ª ou 8ª semana). Um adulto, que apresentava uma doença cardiovascular previamente ao estudo, apresentou um acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) após a quarta semana de tratamento, evoluindo ao óbito após três semanas.

Conclusão:

Poucos estudos abordaram os sintomas de TDAH após a troca do MFD-LI para qualquer formulação de MFD-LP, e nenhum estudo prévio foi conduzido em populações de países em desenvolvimento ou em amostras com adultos. A taxa de satisfação encontrada (74,2%) na troca do MFD-LI para MFD SODAS™ possivelmente

reflete a conveniência da dose única diária deste MFD-LP, como já especulado em estudos prévios. Não foram identificados fatores preditores de insatisfação. O número médio de efeitos colaterais pode ser considerado alto, mas isso pode ser o resultado do uso de uma escala de avaliação adequada, diferentemente do relato espontâneo do evento adverso. Não foi possível encontrar uma relação direta entre os efeitos do MFD SODAS™ e a morte por AVCH ocorrida em um dos sujeitos da amostra. Entretanto, o evento cardiovascular ocorrido sugere extrema cautela ao medicar pacientes com doenças cardiovasculares, conforme proposto pelo FDA. Os achados desse estudo sugerem que o MFD SODAS™ possui eficácia e perfil de eventos adversos similares ao MFD-LI.

Palavras-chave: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, metilfenidato, desatenção, hiperatividade.

ABSTRACT

Introduction:

Immediate-release methylphenidate (MPH-IR) is a pharmacological treatment prescribed worldwide for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). The MPH-IR, although highly efficacious, need to be used more than once a day, and consequently might be associated with poor adherence. The Spheroidal Oral Drug Absorption System (SODAS™) is one type of MPH-ER (Extended-release methylphenidate) that mimics the twice-daily administration of MPH-immediate release, but presents less peak and trough fluctuations. This formulation allows the immediate release of 50% of the drug, providing a rapid onset if compared with OROS® formulation. Few studies have evaluated specifically the switching from MPH-IR to MPH-ER. All previous studies accessed only children and adolescents; none evaluated switching to MPH SODAS™ and no predictors of treatment dissatisfaction were mentioned.

Objectives:

The present study aims to assess ADHD symptoms for 08 weeks after switching from MPH-IR to MPH SODAS™ in clinically stable patients, and to identify predictors of dissatisfaction with MPH SODAS™, and/ or withdrawal from the protocol.

Method:

The inclusion criteria were: ADHD diagnosis according to the DSM-IV criteria and clinical stability with MPH-IR. The exclusion criteria were: a clinically coexisting medical condition interfering with the administration of MPH SODAS™; previous diagnosis of alcohol and/or drug abuse or dependence; previous diagnosis of moderate mental retardation; concomitant psychotherapy. This is an 8-week open clinical trial. Patients were assigned to doses of MPH SODAS™ according to their pre-study dose of MPH-IR. Assessment of efficacy and side effects was performed by means of the SNAP-IV, CGI-S, Barkley's Side Effect Rating Scale (SERS). Subjects were also asked to report their satisfaction with the treatment in a 5-point Likert scale. We also

evaluated the following potential predictors of treatment response: sex, age, ethnicity, socioeconomic status, comorbidities, baseline scores on the SNAP-IV, and SERS, length of treatment, concomitant treatment, previous prescribed dose of MPH-IR, and pause of treatment on weekends.

Results:

From a total sample of 207 children, adolescents and adults (enrolled from the ADHD outpatient clinic at both Adult and Child and Adolescent Psychiatric Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre) we were able to re-contact 133 patients, where sixty-two patients were eligible to the clinical trial, and 47 completed the 08 weeks of treatment. There was no significant change in the total score of the SNAP-IV during the protocol – baseline, week 4 and 8 [$F(1, 51.26)=0.012$; $p=0.913$]. Overall, 46 (74.2%) patients had reported to be satisfied with the new treatment, and 16 (25.8%) were dissatisfied or withdrew from the protocol. In univariate analyses, only ethnicity ($p=0.05$) were associated with dissatisfaction. No significant change in the SERS score was found during the protocol [$F(1, 111.49)=0.748$; $p=0.389$]. Eleven adverse events occurring in at least 5% of the group in any assessment (baseline, 04 or 08 weeks) were observed according to SERS. One adult, with previous cardiovascular disease, presented a hemorrhagic cerebral vascular accident (CVA) after the fourth week assessment, resulting in her obit.

Conclusion:

There is a scarcity of research assessing the switch from MPH-IR to different forms of MPH-ER, and none across the life cycle or in populations from developing countries. The 74.2% of satisfaction with the new treatment may reflect the convenience of the once-a-day dosing of the MPH SODAS™. No predictor of dissatisfaction/withdrawal from the trial was found. The number of adverse events reported during the protocol could be considered high, but this can be the result of the use of an appropriate assessment scale, rather than monitoring only by spontaneous report. It was not possible to find a direct relationship between the MPH SODAS™ and death from a CVA occurred in one of the subjects. However, the cardiovascular event found during the trial, suggest extreme caution when medicating patients with cardiovascular diseases as

recently proposed by the FDA. Findings from this study suggest that MPH SODAS™ has similar efficacy and adverse event profile than MPH-IR.

Key words: attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate spheroidal oral drug absorption system, methylphenidate, inattention, hyperactivity.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que o Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH), caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, tenha uma prevalência de 5,29% (62) entre crianças e adolescentes, e 4.4% entre os adultos (41).

O custo anual da doença já chegou aos U\$ 16.3 bilhões/ano nos Estados Unidos, sendo que apenas 10% do valor seriam para o tratamento da doença (15). Entretanto, os prejuízos não se limitam apenas à esfera econômica, mas também no âmbito educacional e ocupacional (48), e dos relacionamentos interpessoais (10). Além disso, as comorbidades com outros transtornos psiquiátricos são um achado frequente, não apenas na infância e adolescência, como também na idade adulta.

Acredita-se que fatores ambientais, neurobiológicos e genéticos possam estar envolvidos na etiologia do TDAH. Como exemplo, pesquisas avançadas buscam explicar a relação entre genes dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e adrenérgico no TDAH.

O metilfenidato é o principal tratamento farmacológico para os pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, prescrito mundialmente (34;83). Entretanto, o metilfenidato de liberação imediata (MFD-LI) está associado a problemas de abuso (94) e adesão ao tratamento (33;60). As apresentações de metilfenidato de liberação prolongada (MFD-LP) podem resolver alguns problemas de adesão, proporcionando os mesmos efeitos durante períodos que variam entre 6 a 12h/dia.

Entretanto, poucos estudos avaliaram os resultados da troca do MFD-LI para o MFD-LP em pacientes com TDAH clinicamente estáveis. Além disso, há uma escassez de ensaios clínicos realizados em pacientes com TDAH fora dos Estados Unidos e Europa. Por esse motivo, estudos que auxiliam os clínicos nas tomadas de decisões são fundamentais para o controle do TDAH.

2. BASE CONCEITUAL

2.1 O Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade

Uma das primeiras descrições sobre problemas relacionados ao comportamento desatento e hiperativo em crianças pertence ao médico e escritor alemão Heinrich Hoffmann, em 1845. No livro de sua autoria, *Der Struwwelpeter*, são apresentadas dez histórias, como a do “*Fidgety Philip*” e do “*John-Look-in-the-Air*” (<http://www.gutenberg.org/files/12116/12116-h/12116-h.htm>). O livro foi escrito baseado no comportamento de seu filho de três anos, Carl Philipp, que supostamente teria comportamento hiperativo (85). Posteriormente, já na década de 30, e com o nome de “disfunção cerebral mínima”, torna-se a primeira doença psiquiátrica diagnosticada em crianças, e com um tratamento medicamentoso específico.

No início do século XX, G. Still fez a primeira menção científica a crianças com comportamento compatível com Transtorno de Déficit de Atenção/hiperatividade (TDAH). Embora esse autor atribuísse os sintomas a um “defeito do controle moral”, ele já especulava alguma associação dos comportamentos a possíveis fatores biológicos. Por volta de 1930, Bradley passou a estudar crianças com problemas neurológicos ou de comportamento. Em seus experimentos, fazia punções lombares nas crianças, e posteriormente administrava benzedrina (anfetamina racêmica) para reduzir a cefaléia pós-punção. Como resultado, constatou que o fármaco não reduzia a cefaléia, mas surpreendentemente os professores passaram a relatar melhora no desempenho escolar e no comportamento das crianças tratadas. Infelizmente o uso de medicamentos para crianças naquela época não era uma conduta muito aceita, e o uso da benzedrina foi ignorado até os anos 60, quando constataram que o metilfenidato também poderia ser eficaz na melhora de sintomas atencionais e de hiperatividade (22). O nome atualmente utilizado, TDAH, também passou por evoluções e modificações ao longo do século. Até o início da década de 60, utilizava-se o termo “dano cerebral mínimo”, quando então mudou para “disfunção cerebral mínima”. Já por volta de 1968, com a publicação do DSM-II passou-se a utilizar o termo “reação hipercinética da infância”, abrindo caminho para mudanças que resultaram no atual “Transtorno de Déficit de atenção/hiperatividade”, descrito no DSM-IV-TR (22).

Estima-se que a prevalência mundial do TDAH entre crianças e adolescentes seja de 5,29%, havendo uma importante variabilidade entre continentes, atribuída a questões metodológicas nos estudos (62). Verifica-se uma maior prevalência no sexo masculino (6,2%) do que no feminino (2,4%) (2). Em uma amostra de estudantes provenientes de 64 escolas Estaduais brasileiras, Rohde *et al* (68) verificou que a prevalência entre crianças de doze a 14 anos seria estimada em 5,8%. Entre os adultos, no estudo epidemiológico “*The National Comorbidity Survey*”, Kessler *et al* encontraram uma prevalência de 4,4% do TDAH em uma população de 3199 pessoas com idades entre 18 e 44 anos (41). Ainda nessa faixa etária, uma pesquisa que utilizou entrevistas telefônicas em uma amostra populacional nos Estados Unidos, estima que 2,9% dos adultos entrevistados apresentavam TDAH com início de sintomas na infância (24).

O custo da doença para crianças e adolescentes aos cofres americanos no ano 2000 foi de aproximadamente U\$ 16,3 bilhões de dólares, sendo que 10% deste valor estaria relacionado ao tratamento propriamente dito (15), e quase 75% representaria o custo pago para tratar outras condições médicas relacionadas ao TDAH. Considerando o custo total do tratamento para crianças, adolescentes e adultos, os valores ultrapassam os U\$ 30 bilhões de dólares ao ano. Estudos mostram que o custo individual da doença possa variar entre U\$ 12,005 a U\$ 17,458 ao ano (59). De forma similar, uma pesquisa realizada na Holanda (35) demonstrou que o custo anual direto para o tratamento do TDAH em crianças seria de € 2,000, sendo que 13% representariam os gastos somente com os medicamentos. Para as mães desses pacientes, o custo anual indireto (ausências no trabalho e redução da eficiência de suas atividades laborais) estaria acima dos € 2,200.

Alguns pacientes podem apresentar, como consequência do TDAH não tratado, dificuldades educacionais e colocações no mercado de trabalho inferiores às capacidades reais desses indivíduos. Em uma coorte de aproximadamente 16 anos, Mannuzza *et al* (48) constatou que em torno de 25% dos pacientes com TDAH nunca completaram a escola secundária, enquanto o mesmo fato ocorria com 2% dos controles. Nessa amostra, sujeitos com TDAH alcançaram baixas posições ocupacionais e menor número de posições profissionais (advogados, cientistas, contadores e corretores) quando comparados aos controles. Entre as doenças mentais, verificou-se

que ao menos 25% dos pacientes com TDAH teriam algumas doenças psiquiátricas, sendo as mais comuns, o transtorno de personalidade anti-social e transtorno pelo uso de substâncias (exceto álcool).

Ao longo desses anos, o TDAH tomou importância não somente pelo que representa para a saúde pública ou para a economia de vários países, mas também pelo prejuízo pessoal e sofrimento que muitos dos pacientes diagnosticados com o TDAH enfrentam. Identificar e tratar esse transtorno de forma adequada e precisa são algumas das metas dos profissionais da área da saúde mental.

2.2 Diagnóstico e Quadro Clínico

A abordagem utilizada para o diagnóstico do TDAH é fenomenológica, e baseia-se nos critérios clínicos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Academia Americana (DSM-IV) (4) ou na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças CID-10 (97). Para tanto, o avaliador necessita analisar informações fornecidas por várias fontes, como pais e/ou cuidadores, professores e outras pessoas do convívio do paciente. Em nosso meio, um estudo com 1013 alunos de 64 escolas estaduais de Porto Alegre, (67) demonstrou que os critérios diagnósticos contidos no DSM-IV se agrupam numa estrutura fatorial bidimensional semelhante à encontrada nos EUA na população de crianças e adolescentes.

De acordo com o DSM-IV, os sintomas de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade devem causar prejuízos (social, acadêmico ou ocupacional) ao indivíduo em dois ou mais desses contextos, e devem estar presentes antes dos sete anos de idade. Os sintomas de desatenção devem ser frequentes, e caracterizam-se por: dificuldade em prestar atenção a detalhes ou cometer erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras; dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parecer não escutar quando lhe dirigem a palavra; não seguir instruções e não terminar seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais; ter dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar ou relutar em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante; perder coisas necessárias para tarefas e/ou atividades; facilmente se distrair com estímulos alheios à tarefa, e apresentar esquecimentos em atividades diárias. A hiperatividade caracteriza-se por apresentar frequentemente os

sintomas: agitar as mãos e os pés ou se remexer na cadeira; abandonar sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que o indivíduo permaneça sentado; correr ou escalar em demasia em situações nas quais isto não é apropriado (adolescentes e adultos podem referir sensações subjetivas de inquietação); ter dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer; estar “a mil”, ou muitas vezes agir como se estivesse “a todo vapor”; falar em demasia. Por último, os sintomas de impulsividade que podem estar freqüentemente presentes são: dar respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas; ter dificuldades em aguardar sua vez; interromper ou se intrometer nas conversas ou assuntos de outras pessoas (4).

Conforme o manual da academia americana, o critério B para diagnóstico do TDAH seria que a existência dos sintomas anteriormente citados deveria estar presente antes dos 07 anos de idade (4). Entretanto, já existem propostas para revisão do critério de idade de início de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade estabelecido pelo DSM-IV. Rohde *et al* (69) demonstrou, em uma amostra de 191 adolescentes de 12 a 14 anos que não havia diferenças entre os resultados do *Child Behavior Checklist* (CBCL) entre jovens com TDAH diagnosticado antes ou depois da adolescência. De forma semelhante, indivíduos com diagnósticos estabelecidos na idade adulta não apresentaram diferenças na resposta ao tratamento com metilfenidato, quando comparados com um grupo diagnosticado com sintomas antes dos sete anos de idade (65). Tais achados sugerem não haver a necessidade de manter o critério idade de início de sintomas na próxima edição do DSM. Entretanto, enquanto não houver modificações nesse sentido, permanecem os critérios estabelecidos pelo DSM-IV (4;61).

Os sintomas característicos de TDAH podem ser o resultado de problemas encontrados no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional. Por definição, o diagnóstico de TDAH não poderá ser estabelecido se os sintomas ocorrerem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia, ou outro Transtorno Psicótico ou se eles são justificados por outro transtorno psiquiátrico. Em algumas situações, as características do TDAH podem passar despercebidas: ambientes novos ou controlados rigidamente, quando o indivíduo está envolvido em atividades interessantes, quando estiverem recebendo atenção ou supervisão individual, ou em situações em que existam recompensas freqüentes para

comportamentos apropriados. Por outro lado, os sintomas podem piorar quando o paciente se encontrar em ambientes desestruturados, quando houver pouco cuidado ou supervisão, ou em situações em que o paciente não encontre novidades (4).

Recentemente, a *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) publicou um *Practice Parameter* com recomendações para avaliação de crianças e adolescentes com TDAH (61). Para a academia americana, cada sintoma deverá ser avaliado quanto à presença, quantidade, frequência, duração, severidade, prejuízos, idade de início, e os locais em que os mesmos se manifestam. Também é sugerida a investigação de comorbidades, como Transtorno de Oposição e Desafio (TOD), Transtorno de Conduta (TC), depressão, mania, Transtornos de Ansiedade, Tiques, Transtorno por Uso de Substâncias (TUS), psicose, ou problemas no aprendizado. O preenchimento de escalas de avaliação do comportamento pelos pais e pela escola também pode ser útil no esclarecimento do diagnóstico. O clínico deverá investigar a história psiquiátrica familiar, estressores sociais, história perinatal, e desenvolvimento neuropsicomotor. Crianças entre 5-8 anos poderão ser avaliadas na presença dos pais. É conveniente que crianças mais velhas sejam entrevistadas individualmente, pois alguns podem não manifestar alguns sintomas (principalmente internalizantes) diante de seus pais. Na presença das crianças e/ou adolescentes, o clínico deverá realizar o Exame do Estado Mental (EEM), enfatizando a aparência, sensorio, humor, afeto e processo de pensamento. Por último, a AACAP informa não serem necessários os testes psicológicos e neuropsicológicos para o estabelecimento do diagnóstico do TDAH.

O diagnóstico diferencial com doenças não psiquiátricas é cada vez mais pesquisado e merece atenção dos clínicos. Como exemplo, destaca-se a apnéia obstrutiva do sono, uma patologia caracterizada por alterações da arquitetura do sono e algumas vezes provocada por alterações das vias aéreas superiores. Em uma amostra de 79 crianças entre cinco e 12.9 anos submetidas à adenotonsilectomia, Dillon *et al* (19) encontrou uma frequência de 27.8% de crianças com o diagnóstico de TDAH, sendo que um ano após o procedimento cirúrgico, 50% dos pacientes operados não tinham mais sintomas comportamentais. Outro estudo constatou que, em algumas crianças com doença respiratória obstrutiva podem ser encontradas mudanças do comportamento semelhantes ao TDAH, e que as mesmas melhoram após o procedimento cirúrgico (39).

Nessas situações, a anamnese detalhada, e por meio de avaliação especializada e tratamento específico, pode-se melhorar os sintomas provocados pela apnéia obstrutiva do sono (89), descartando a hipótese de TDAH.

2.3 Comorbidades e Prejuízos do TDAH

A presença de outros transtornos psiquiátricos sempre deve ser investigada, e o objetivo, além de detectar alguma comorbidade, é verificar se as queixas de TDAH seriam mais bem explicadas por outras doenças, e/ou se alguns sintomas incapacitantes teriam origens no TDAH (61). As comorbidades mais frequentes na infância e adolescência são o Transtorno de Conduta (8 - 21%), Transtorno de Oposição e Desafio (35 - 66%), Depressão Maior (DM) (15 - 29%), Transtorno do Humor Bipolar (THB) (11%), Transtornos de Ansiedade (TA) (28 - 33%) e Enurese (25 - 32%) (7). Em uma coorte de pacientes, Biederman *et al* (12) encontraram que pacientes com TDAH apresentariam risco elevado de desenvolverem os mesmos transtornos citados anteriormente ao chegarem na idade adulta: TC (46%), TOD (78%), DM (46%), THB (29%) e TA (8 - 34%).

Alguns transtornos psiquiátricos primários, como TA ou DM podem produzir prejuízos atencionais, enquanto que a impulsividade e a hiperatividade podem ser percebidas no THB, TC e TOD. Por sua vez, sintomas como baixa auto-estima ou disforia podem estar presentes devido à frustração causada por prejuízos originados pelo TDAH, enquanto que distratibilidade e impulsividade seriam confundidas com comportamento opositor. É importante considerar que tais sintomas isoladamente não se enquadram em doenças classificadas no DSM-IV, são temporariamente relacionadas com o início do TDAH, dependem do contexto social e são resolvidos quando o TDAH é tratado com sucesso (23).

Existem vários estudos que descrevem a associação do TDAH com o TUS entre adultos. McGough *et al* (53) constataram em uma amostra de adultos que o abuso de substâncias psicoativas (SPA) poderia estar mais associado com o TDAH subtipos hiperativo/impulsivo ou combinado, do que com o subtipo desatento (69% vs 34%). Em uma amostra populacional americana verificou-se que em torno de 5,8% de adultos com diagnóstico de TDAH apresentavam comorbidade com dependência por álcool (41). Em

um estudo com 201 dependentes químicos adultos internados para desintoxicação, verificou-se que 24% dos pacientes apresentavam diagnóstico de TDAH, porém mais de dois terços também tinham diagnóstico de TC (72). Existem evidências que sugerem que adultos com TDAH tendem a iniciar o abuso de substâncias mais cedo que sujeitos sem TDAH (92). Entre abusadores de cocaína, pacientes com TDAH iniciado na infância tendem a ser apresentados ao tratamento ainda jovens, relatam abuso precoce, e apresentam um uso mais intenso e freqüente da droga (16). Em uma coorte de um pouco mais de 16 anos, verificou-se que pacientes com TDAH tinham 12% de chances de apresentar TUS (exceto álcool), enquanto controles sem o diagnóstico teriam risco de 4% para a mesma condição (49). Estudos populacionais também identificaram uma associação significativa entre maior número de sintomas de TDAH auto-relatados e o hábito de tabagismo regular ao longo da vida em uma amostra de 13.852 adultos jovens (42). O mesmo autor sugere que sintomas de impulsividade e hiperatividade seriam melhores preditores para o hábito quando comparados com sintomas de desatenção. Entre os jovens, uma pesquisa com 365 adolescentes (14 - 19 anos) com abuso por bebidas alcoólicas, Molina *et al* (54) encontrou que 30% dos adolescentes apresentavam vários sintomas de TDAH e, quando em comorbidade com o TC, observou-se uma associação com TUS, altos níveis de uso de bebidas alcoólicas e severidade com TC. A mesma autora informou haver uma associação entre índices elevados de TDAH com baixo consumo de cannabis, mas destaca uma associação entre a quantidade/freqüência do consumo de álcool e sintomas de TDAH. Em nosso meio, Szobot *et al* (82) constatou uma associação entre TDAH com início na infância e abuso de substâncias psicoativas em adolescentes masculinos, sendo que após ajustar para possíveis confundidores, o subtipo desatento e o hiperativo/impulsivo apresentaram *odds ratio* de 1.14 ($P < 0.01$; 95% CI = 1.06–1.22) para o TUS. Os dados acima evidenciam que sujeitos com TDAH sem tratamento estariam expostos ao risco de desenvolver TUS.

Adultos e adolescentes com TDAH podem se envolver com mais freqüência em acidentes e violações de trânsito quando comparados a seus controles. Fried *et al* (32) demonstraram em seu estudo que 35% dos adultos com TDAH envolveram-se em algum acidente em estradas, comparado com 9% dos controles. De forma semelhante, adolescentes e adultos jovens com o transtorno tendem a dirigir de forma problemática e estão mais propensos a multas e acidentes de trânsito (86). Por outro lado, relatos de erros e violações de regras ao dirigir são comuns entre motoristas adultos com TDAH,

que podem desenvolver estratégias para reduzir seus riscos na direção ao longo do tempo (64).

Indivíduos com diagnóstico de TDAH podem apresentar risco maior de desenvolver lesões e de cometerem tentativas de suicídio. Crianças com TDAH acidentam-se duas vezes mais, e tendem a apresentar lesões mais severas do que controles sem a patologia (20), e estão mais propensas a desenvolver limitações físicas como consequência de acidentes. Lam (44) demonstrou através de uma análise de dados do Departamento de Saúde da Austrália que jovens admitidos em serviços de emergência com ferimentos auto-infligidos e tentativas de suicídio apresentariam uma possibilidade de três a seis vezes maior de serem diagnosticados com TDAH se comparados a outras causas de danos.

Alguns pesquisadores verificaram que indivíduos com TDAH revelam uma tendência em apresentar desempenho abaixo do esperado nas áreas profissionais, da educação e relacionamentos pessoais. Em uma amostra de pacientes adultos com TDAH na Alemanha (74), pesquisadores demonstraram prejuízos em vários domínios como menor envolvimento em relacionamentos pessoais, e níveis educacionais e profissionais inferiores quando comparados com controles. Biederman *et al* (9) comprovaram prejuízos semelhantes em uma amostra comunitária de adultos com TDAH. Acrescentam ainda que esses pacientes tendem a apresentar uma percepção mais negativa de sua infância e adolescência, são menos hábeis em oferecer suporte emocional e não apresentam bons relacionamentos com os seus parceiros, são instáveis em seus relacionamentos amorosos, menos satisfeitos com aspectos importantes de suas vidas, não são otimistas, e poucos vislumbram um futuro brilhante para si. Entretanto, a persistência do TDAH nem sempre está associada a aspectos negativos ou prejuízos no funcionamento do indivíduo. Biederman *et al* (10), analisando os funcionamentos sociais, emocionais e escolares de crianças e adolescentes com TDAH, demonstrou que, apesar de 20% dos jovens com sintomas persistentes do transtorno apresentar pobre funcionamento nos três domínios, 20% apresentavam bom funcionamento e 60% teriam resultados intermediários.

O curso da doença ainda necessita esclarecimentos. Alguns pacientes podem manifestar sintomas do TDAH até a idade adulta e em outros se observa a remissão do

quadro clínico ainda na adolescência. Em uma metanálise de estudos de *follow-up*, Faraone *et al* (25) mostraram que a persistência do TDAH até os 25 anos dependerá das definições utilizadas para o diagnóstico. Se todos os critérios para diagnóstico forem aplicados, a persistência do transtorno poderá ficar em torno de 15%; porém se os critérios de remissão parcial forem utilizados, ou seja, sem a necessidade de usar 06 sintomas como preconiza do DSM-IV, os números podem subir para aproximadamente 40 - 60%. Biederman *et al* (8) acompanhou um grupo de jovens com idades entre 6 a 17 anos por quatro anos, com o objetivo de avaliar preditores de persistência e remissão do TDAH. O autor verificou que 85% dos pacientes permaneceram com o transtorno, e que estaria associado com história familiar de TDAH, adversidades psicossociais, e comorbidades com TC, transtornos de humor e transtornos de ansiedade.

2.4 Tratamento Medicamentoso do TDAH

Atualmente, o clínico dispõe de vários tipos de substâncias para o manejo dos sintomas do TDAH, prevenir as comorbidades, e evitar as consequências danosas da falta de tratamento. Entre elas, destaca-se o metilfenidato como sendo um dos mais receitados entre os psicofármacos, e que apresenta um percentual de 65 a 75% de pacientes respondedores ao tratamento (3;34).

A importância e a eficácia do tratamento medicamentoso no TDAH está comprovada em diversos ensaios clínicos (75;84), *Guidelines* (1;83), *practice parameters* (34;61), revisões sistemáticas e metanálises (5;26;71). De todos os estudos, o MTA (*The Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*) foi o que mostrou claramente os efeitos do metilfenidato ao longo do dia em crianças entre sete e 9 anos. Neste estudo, 579 crianças foram randomizadas em quatro grupos com diferentes modalidades de tratamento, onde os que receberam apenas tratamento com MFD (Metilfenidato) tiveram resultados similares quando comparados com o grupo que recebeu tratamento medicamentoso mais terapia cognitivo-comportamental em grupo (84). Para o grupo de adolescentes, um estudo comparou os efeitos do tratamento com metilfenidato OROS® (*Osmotic-controlled release system*) e placebo, sendo que se encontrou efeito significativamente favorável para o grupo tratado com o psicofármaco (95). Entre os adultos, Spencer *et al* (75) demonstrou ao longo de três semanas que o MFD-LI três vezes ao dia é mais efetivo no controle dos sintomas do TDAH quando

comparado com placebo. De forma semelhante, Biederman *et al* (11) verificou que o MFD OROS® até a dose de 1,3mg/kg/dia em adultos apresentou boa resposta ao tratamento em até 66% dos pacientes, quando comparado ao placebo.

O metilfenidato de liberação imediata é a apresentação mais utilizada e com maior número de pacientes estudados em ensaios clínicos que, apesar dos bons resultados já divulgados, pode apresentar alguns inconvenientes ao paciente. Entre eles, a necessidade de ingerir os comprimidos várias vezes ao dia pode resultar no esquecimento de uma das doses e conseqüentemente má adesão ao tratamento (60). Gau *et al* (33) constataram que a má adesão ao tratamento pode ser 2,58 vezes mais freqüente naqueles jovens que usam o MFD-LI três vezes ao dia, quando comparado àqueles que usam MFD em dose única. Além disso, o estigma associado ao uso do medicamento por pacientes jovens, e o receio de ser ridicularizado por seus pares pode levar muitos à desistência do tratamento se o mesmo for tomado diversas vezes ao dia e alguma delas na frente dos pares (34).

Uma forma de lidar com problemas de adesão ao tratamento seria a utilização do metilfenidato de liberação prolongada (MFD-LP). Entretanto, descobriu-se que a manutenção do MFD em níveis estáveis no plasma não solucionaria o problema, pois existiria a possibilidade de desenvolver tolerância aguda aos efeitos do MFD (79). Alguns anos após, Swanson *et al* (80) demonstrou que as soluções para proporcionar uma eficácia constante seriam o uso de dispositivos de liberação em pulsos, ou dispositivos que proporcionassem aumento do nível sérico de MFD de forma gradual.

O surgimento do metilfenidato de liberação prolongada com liberação em pulsos mostrou algumas vantagens com relação ao MFD-LI. Entre os adolescentes, constatou-se que essa apresentação melhora os sintomas de atenção e impulsividade em tarefas como dirigir automóveis, tendo como benefício a redução de erros durante essa atividade, principalmente à noite (18), assim como a redução de acidentes e maior adesão ao tratamento (43;51). Além disso, administrar o medicamento uma vez ao dia pode melhorar a adesão ao tratamento nessa faixa etária (13) e também em crianças de seis a 13 anos de idade (28). Na faixa etária entre seis e 17 anos, e entre dezoito e 64 anos de idade, constatou-se que o uso do MFD-LP proporciona um tempo de tratamento mais prolongado do que o MFD-LI (51;58).

2.4.1 Problemas relacionados com o uso do metilfenidato

Nos últimos anos, os estimulantes tornaram-se motivo de preocupação entre pesquisadores e órgãos reguladores. Especula-se que tais psicofármacos possam estar envolvidos diretamente em casos de morte súbita, psicose e até uso abusivo entre usuários dessa classe de medicamentos.

Em fevereiro de 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*), órgão americano que regulamenta o uso e distribuição de medicamentos e alimentos, decidiu que seria necessário incluir um *black box warning* nos medicamentos estimulantes (30). O procedimento tinha como objetivo alertar os consumidores do risco que poderiam estar expostos ao consumir tais medicamentos. Posteriormente, esse posicionamento não foi assumido na reunião do comitê do FDA ocorrida em março de 2006. Finalmente, em fevereiro de 2007, o FDA determinou que os fabricantes de 15 medicamentos utilizados no tratamento do TDAH desenvolvessem guias informando sobre os riscos cardiovasculares e psiquiátricos associados aos psicofármacos, e precauções a serem tomadas nessas situações (31).

O assunto foi motivo de atenção no meio científico, após a publicação de um artigo redigido por um ex-consultor do comitê de segurança e risco para drogas utilizadas no tratamento do TDAH em um periódico científico de grande circulação (56). Neste artigo, Nissen enfatiza, além dos riscos cardiológicos supostamente relacionados ao uso de estimulantes, que o TDAH estaria sendo diagnosticado e tratado com frequência exagerada nos Estados Unidos. Posteriormente, dois artigos foram publicados na tentativa de esclarecer as informações do antigo consultor do FDA (14;96).

Algumas estimativas indicam que o risco de morte súbita entre crianças e adolescentes se situa entre 0,6 a 6 em 100.000/ano, enquanto que entre os adultos o risco seria de 1 em 1000/ano (6). Existem informações da existência de 25 casos de morte súbita de pacientes que estavam em uso de estimulantes, sendo que 8 ocorreram com uso de MFD (7 crianças e um adulto) (56). A maioria dos casos foram submetidos a necropsias, e entre as crianças, verificou-se a existência de quatro casos de cardiomiopatia hipertrófica (96). Entretanto, Wilens destaca que para tais conclusões

seriam necessários procedimentos especiais que usualmente não são utilizados em necropsias, como também não ocorreu com aqueles pacientes. O mesmo autor ainda destaca a falta de detalhes sobre a morte súbita (uso concomitante de outros fármacos, dose e nível sérico dos medicamentos utilizados, anormalidades metabólicas, sintomas cardiovasculares preexistentes, entre outros).

Sabe-se que o uso de MFD-LP pode estar associado ao aumento da pressão arterial em crianças, adolescentes e adultos. Wilens *et al* (91) verificou um aumento na pressão arterial sistólica (PAS=3,3 mmHg), pressão arterial diastólica (PAD=1,5 mmHg) e batimentos cardíacos (3,9 bpm) ao longo de 12 meses de tratamento com MFD OROS® em crianças entre seis e 13 anos. Entre os adultos, constatou-se o aumento na PAS (3,5 mmHg), PAD (4,0 mmHg) e batimentos cardíacos (4,5 bpm) em pacientes que usaram MFD OROS® durante seis semanas (11).

Apesar da existência de alterações na função cardíaca, alguns cuidados devem ser providenciados. Recentemente, a *American Heart Association* (AHA) publicou as recomendações para o uso de medicamentos para o tratamento do TDAH. Nesta, são destacados: 1) anamnese do paciente - investigar queixas cardiovasculares, redução da capacidade física e existência de diagnóstico de sopro cardíaco; 2) história familiar do paciente - verificar se ocorreram casos de morte súbita na família em alguém com menos de 35 anos de idade, ou diagnóstico de cardiopatia hipertrófica, síndromes como QT prolongado, Wolf-Parkinson-White ou Síndrome de Marfan; 3) exame físico - antes do início do tratamento para o TDAH, verificar a existência de anormalidades na ausculta cardíaca, pressão arterial ou características físicas sugestivas de Síndrome de Marfan; 4) exames - seria razoável a realização de um eletrocardiograma. Na presença de alguma dessas alterações, o clínico deverá solicitar uma avaliação com cardiologista pediátrico antes do início do tratamento com estimulantes (88).

“Toxicose” é o termo utilizado para denominar sintomas psicóticos transitórios na vigência do uso de estimulantes, e diferenciar dos sintomas psicóticos comumente encontrados em outras doenças psiquiátricas como esquizofrenia e transtorno do humor bipolar. A ocorrência de toxicose em estudos duplo-cegos e abertos de crianças tratadas com estimulantes pode aproximar-se de 0,25%, ou um caso entre 400 medicados (70). Na ocorrência de tais sintomas, a AACAP recomenda a interrupção do tratamento e

considerar outro tipo de psicofármaco (3), enquanto que Ross (70) recomenda uma nova tentativa de tratamento com estimulantes, com rigoroso acompanhamento médico. Ambas publicações contra-indicam o uso concomitante de antipsicóticos.

Os eventos adversos mais comuns durante o uso de estimulantes são diminuição do apetite, perda de peso, insônia ou cefaléia. Se houver uma resposta efetiva ao estimulante, mas com algum evento adverso, o clínico poderá optar por aguardar o desaparecimento dos sintomas, reduzir a dose do estimulante, ou ainda trocar o tratamento. Em alguns casos, poderá ocorrer o surgimento de tiques, o que justificaria a mudança de conduta (escolha de outro tratamento), ou a combinação de um alfa-agonista (3).

As alterações nas curvas de crescimento de crianças tratadas com MFD são preocupações frequentes para aqueles que prescrevem esse tipo de psicofármaco. Embora alguns autores não tenham verificado efeitos significativos no crescimento de crianças tratadas com MFD OROS® ao longo de 21 meses (76), alguns estudos mostram resultados opostos. O *Preschool ADHD Treatment Study* (PATS) realizou o acompanhamento de 140 crianças pré-escolares tratadas com MFD-LI ao longo de um ano, quando verificaram peso e altura em pelo menos 29 ocasiões. Os autores constataram um decréscimo de 20,3% e 55,2% nas taxas anuais de crescimento e de peso, respectivamente, do que seria esperado para idade (78). Os resultados do acompanhamento de três anos de pacientes tratados no MTA demonstrou uma diferença de 2cm na altura e 2,7kg no peso a menos quando comparado aos controles (81). As diferenças entre os resultados dos sujeitos tratados com MFD-LI e MFD-LP deverão ser tema de novos estudos.

O uso inadequado de estimulantes, e a associação dos mesmos com o TUS, também é motivo de atenção por parte dos clínicos. Em uma amostra com 10.904 estudantes americanos, verificou-se que pelo menos 6,9% dos entrevistados fizeram uso não prescrito de estimulantes ao longo da vida (52). Além disso, Lambert (45) encontrou uma associação entre pacientes adultos com TDAH que usaram estimulantes por pelo menos um ano e o abuso de substâncias. Segundo as autoras, dos pacientes com diagnóstico de TDAH tratados com estimulantes, 41% apresentavam o hábito de fumar diariamente, contrastando com 37% de tabagismo entre aqueles que nunca

trataram com o medicamento. As autoras também constataram uma associação de 20,7% de dependência por cocaína entre os adultos com TDAH medicados com estimulantes, enquanto que nos não medicados o percentual ficaria em 15%. Tais achados fizeram com que as autoras concluíssem que existiria uma associação positiva entre o tratamento do TDAH com o uso de tabaco e dependência de substâncias com propriedades estimulantes. Outro motivo de preocupação é o destino dado aos medicamentos prescritos. Poulin (63), em um levantamento realizado com 12.990 estudantes canadenses, constatou que 23,9% e 18,6% dos estudantes, respectivamente, deram ou venderam seus comprimidos de MFD obtidos através de prescrição médica. Recentemente, uma revisão sistemática da literatura (90) constatou o uso indevido de estimulantes entre adolescentes e crianças de idade escolar com ou sem TDAH, sendo que o hábito poderia estar relacionado com a busca por um aumento da performance acadêmica, ou pelos efeitos de euforia. Os mesmos autores ainda constataram que não está claro se aqueles jovens que fazem uso indevido de estimulantes teriam algum déficit neurofisiológico ou TDAH sem tratamento, e qual seriam os efeitos no uso se os mesmos recebessem o tratamento para o TDAH.

Por outro lado, estudos robustos têm demonstrado que o tratamento adequado do TDAH reduziria o risco de TUS. Através de uma metanálise com dois estudos entre adolescentes e quatro com adultos jovens, Wilens *et al* (93) constatou que o tratamento adequado do TDAH com estimulantes no período da infância estaria associado com a redução de 1,9 vezes do risco de TUS na idade adulta. Por sua vez, Faraone *et al* (27) puderam constatar que o tratamento do TDAH com estimulantes não causaria TUS, e que seria um possível fator de proteção para jovens com TDAH contra um subsequente TUS. Outros autores (50) puderam verificar que, quanto mais tarde o início do tratamento com estimulante (MFD), maior a chance de desenvolver TUS.

2.4.2 O metilfenidato de liberação prolongada

Um meio de lidar com os problemas de adesão ao tratamento com metilfenidato seriam as apresentações de longa ação, que solucionariam o problema de administrar o fármaco várias vezes ao dia.

Atualmente, estão disponíveis no Brasil duas apresentações de metilfenidato de liberação prolongada: OROS® e SODAS™. A primeira consiste em uma cápsula contendo metilfenidato, que é liberado de forma lenta por conta de um sistema osmótico. A formulação SODAS™ (do inglês, *Spheroidal Oral Drug Absorption System*), apresenta metade da dose de MPH-LI envolvido por esferas de açúcar que disponibiliza a droga para absorção imediata. A outra metade da dose consiste em grânulos envolvidos por um polímero de revestimento que proporcionará uma segunda absorção do MFD em um período aproximado de quatro horas após a ingestão da cápsula. O polímero de revestimento controla a quantidade de água que entra no grânulo e que dissolve a droga. Assim, ocorre uma difusão gradual de MFD através dos poros existentes no polímero de revestimento desses grânulos. Dessa forma, o MFD SODAS™ mimetiza a uso do MFD-LI em duas tomadas com intervalo de 4h (46).

A tecnologia SODAS™ tem mostrado bons resultados em ensaios clínicos randomizados. Em 2003 Biederman *et al* (13) avaliaram a eficácia do metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS™) em um ensaio clínico randomizado com 161 crianças entre seis e 14 anos. Como resultado, o grupo que recebeu o fármaco apresentou melhora significativa, com tamanho de efeito de 0,90 na escala de Conners para professores. Quando comparados os sistemas OROS® e SODAS™ de liberação prolongada, foram constataram efeitos semelhantes nas formulações SODAS™ 20mg e OROS® 18mg e 36mg, entretanto, a SODAS™ 40mg apresentou resultados significativamente superiores à formulação OROS® de 36mg (73).

O MFD SODAS™ apresenta absorção e distribuição muito semelhante entre crianças e adultos, ocorrendo diferenças apenas na concentração plasmática. O primeiro pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2h após a ingestão da cápsula, muito semelhante ao MFD-LI: 1,8 ou 1,9h para crianças e adultos, respectivamente. O segundo pico de concentração plasmática de MFD ocorre 6,6h para crianças e 5,5h para adultos. Quando comparado com a situação de duas tomadas de MFD-LI com intervalo de quatro horas, o segundo pico ocorrerá em 5,6h para crianças e 5,9h para adultos. Após a ingestão de uma cápsula do MFD SODAS™, o primeiro pico proporciona uma concentração plasmática máxima em torno de 10,3 µg/L para crianças e 5,3 µg/L para adultos, enquanto que o segundo pico representa 10,2 µg/L para crianças e 6,2 µg/L para os adultos. A distribuição do MFD SODAS™ e seus metabólitos no

sangue é de 57% no plasma e 43% nos eritrócitos, sendo que dez a 33% da droga e seus metabólitos são ligados às proteínas plasmáticas (46).

Existem diferenças no metabolismo e eliminação do MFD SODAS™ entre crianças e adultos. O tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) média de eliminação do MFD SODAS™ foi de 3,3h em adultos e de 2,4h nas crianças. Os valores são semelhantes ao $t_{1/2}$ de eliminação do MFD-LI em adultos e crianças: 3,5 e 2,5h, respectivamente. Em torno de 78 a 97% da dose de MFD é eliminada na forma de metabólitos na urina e 1 a 3% nas fezes, sendo que pode ocorrer entre 48 a 96h após a ingestão da cápsula (46;57).

Recomenda-se que as cápsulas de MFD SODAS™ sejam ingeridas pela manhã, em dose única. A dose de MFD SODAS™ pode ser substituída pela dose equivalente à de MFD-LI que o paciente usava regularmente (47). Em pacientes que nunca usaram MFD, o tratamento com MFD SODAS™ pode ser iniciado com doses de 20mg/dia, sendo a dose máxima de 60mg/dia (46).

2.4.3 Estudos que avaliaram a troca do MFD-LI para MFD-LP (Anexo 7)

Muitos estudos mostraram nos últimos anos que o metilfenidato de liberação prolongada apresenta eficácia e efetividade no tratamento do TDAH em diversas idades. Entretanto, a vantagem em realizar a troca do MFD-LI em pacientes com sintomas estabilizados para o MFD-LP ainda está pouco documentada.

Como já comentado anteriormente, crianças e adolescentes tratados com fórmulas de liberação prolongada apresentam maior adesão à terapêutica proposta, resultando em tratamentos mais duradouros (51), e reduzindo a possibilidade de acidentes (40;43). Acrescente-se a isso, o fato de que adolescentes tratados com a apresentação prolongada melhoram a performance ao dirigir veículos automotores. Em adultos, as formulações de liberação prolongada podem auxiliar no tratamento do TDAH em pacientes dependentes químicos (17).

Apesar da existência de evidências a favor de apresentações de liberação prolongada, alguns clínicos podem ter receio em trocar o tratamento dos pacientes previamente estabilizados com MFD-LI para o MFD-LP. No intuito de esclarecer a

existência de vantagens ou desvantagens na troca dessas apresentações, pelo menos nove artigos científicos abordando o tema foram localizados no MEDLINE, e serão detalhados a seguir.

Em um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado com placebo, Döfner *et al* (21) ofereceu a troca de tratamento (MFD-LI para MFD-LP) para 82 jovens com idades entre oito e 15 anos. O autor observou os efeitos da administração em dose única de um tipo de metilfenidato de liberação prolongada (Medikinet ® Retard) que contém porções iguais de grânulos de MFD de liberação imediata e de liberação prolongada com absorção entérica, com o MFD-LI. Os pacientes foram avaliados em um laboratório escolar, onde também foi empregado um sistema de recompensas para comportamentos cooperativos. Embora ambas formulações tenham sido superiores ao placebo, não houve diferença significativa entre o MFD-LI e MFD-LP, como também não foi informada diferença na troca entre as formulações.

A busca por informações quanto à preferência de familiares e pacientes entre MFD-LI e MFD OROS® foi o objetivo de um estudo retrospectivo com 93 pacientes com idades entre seis e 18 anos de idade (55). O grupo inicial era composto por jovens que usavam MFD-LI (60,2%), MFD-LP (7,5%) e outros tratamentos medicamentosos (32,2%). Não foram fornecidas informações quanto à estabilização de sintomas antes e após a troca, equivalência de doses e tipos de instrumentos de avaliação de sintomas. Como resultado, os autores verificaram que os pacientes que passaram a usar o MFD-OROS® tiveram uma adesão ao tratamento por volta dos 96%, enquanto que 100% dos familiares classificaram o novo tratamento como excelente, no que diz respeito ao controle de sintomas no turno da tarde.

A avaliação dos sintomas e satisfação na troca do MFD-LI para MFD-LP por parte dos pacientes e familiares também foi um dos objetivos do trabalho conduzido por pesquisadores da Alemanha, e que foi apresentado em duas publicações. O grupo avaliou a troca do MFD-LI para MFD-OROS® em 105 crianças e adolescentes entre seis e 16 anos de idade, em um ensaio clínico aberto, multicêntrico com 21 dias de duração (66). Todos os sujeitos deveriam estar em uso de MFD-LI e com sintomas estabilizados, conforme avaliação dos pais e professores. A efetividade do tratamento foi mensurada com uma escala de quatro pontos, onde familiares, professores e

avaliadores respondiam à questão “*Como você pontuaria a capacidade deste medicamento em controlar os sintomas de TDAH de seu filho/aluno/paciente?*”. O grupo observou que houve um decréscimo nos sintomas de TDAH, e um grau de satisfação (bom ou excelente) de 74% para os familiares e investigadores e 51% para os professores. Após transcorridos 12 meses do mesmo ensaio clínico (38), os autores avaliaram com os pais o grau de satisfação com o tratamento, respondendo à pergunta “*como você pontuaria a habilidade do medicamento em estudo para controlar os sintomas de TDAH do seu filho?*”. Constatou-se que a satisfação com o tratamento variou entre 49 e 69% para os pais/cuidadores, sendo que a taxa de retenção ao protocolo ao longo de um ano ficou em 63%. Também foi avaliada a adequação ao tratamento, quando os investigadores respondiam à pergunta “*como você pontuaria a habilidade do medicamento em estudo para controlar os sintomas de TDAH do paciente?*”. Como resultado, verificaram que a eficácia do tratamento foi mais evidente no grupo dos mais velhos (13 a 16 anos, 72,2%), naqueles que usaram altas doses (54mg, 73,1%), e entre pacientes com TDAH subtipo desatento (66,7%).

De forma semelhante ao trabalho do grupo da Alemanha, canadenses também se interessaram em pesquisar o grau de satisfação com a troca do tratamento com MFD-LI para MFD-LP (77). Nesse ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado, os autores submeteram 145 pacientes com idades entre seis e 12 anos, previamente respondedores a tratamentos para o TDAH, ou virgens de tratamento, a oito semanas de uso do MFD OROS®. O grupo foi dividido entre os que usariam a nova apresentação e aqueles que manteriam o tratamento usual (MFD-LI duas a três vezes ao dia). Todos foram submetidos a um período de três dias de *wash-out* (pausa no uso do medicamento) antes de iniciar as medidas de *baseline*. Foram permitidas intervenções psicoterápicas durante o ensaio clínico. Como resultado, verificou-se que aqueles que receberam a formulação de longa ação apresentaram um índice de remissão significativamente superior conforme as escalas SNAP-IV (*Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire*), IOWA (*Inattention/Overactivity With Aggression*) e CGI (*Clinical Global Impression*). A escala de satisfação criada pelos autores mostrou que 50% dos familiares de pacientes que usaram MFD OROS® e 21% dos que usaram MFD-LI estavam “completamente satisfeitos” com o tratamento utilizado. Neste estudo, as diferenças significativas nas escalas de avaliação de sintomas merecem atenção, tendo em vista que a diferença entre os grupos no *endpoint* foi de $5,5 \pm 2,1$ na escala

SNAP-IV de 18 itens (valor máximo = 54 pontos), e 0,6 - valor não calculado pelos autores - na CGI-I (valor máximo = 7 pontos).

Outro grupo da Alemanha avaliou a eficácia na troca do MFD-LI para MFD OROS® em 213 pacientes com TDAH entre seis e 16 anos clinicamente estáveis (37). Neste estudo multicêntrico e aberto, a avaliação global de eficácia foi pontuada como boa ou excelente por 55% dos professores, 79% dos cuidadores e 77% dos investigadores do estudo.

Findling *et al* (29) comparou a eficácia e segurança de dois tipos de metilfenidato: MFD-LI e Equasym™ XL. Este último é uma apresentação de MFD-LP de “segunda geração”, que contém uma proporção de MFD-LI e MFD-LP de 30:70. Neste estudo, os autores realizaram um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo. Ao todo, 318 pacientes com idades entre seis e 12 anos de idade, clinicamente estáveis com MFD-LI por pelo menos três semanas, foram randomizados entre os três tipos de tratamento. A diferença entre os tratamentos, conforme a escala IOWA (professores), ficou abaixo de -1,5 (97,5% CI) na terceira semana de tratamento, enquanto que na escala CGI, os pacientes foram classificados como melhor ou muito melhor em relação ao *baseline* em 26,7% do grupo do MFD-LI e 24,2% no grupo do Equasym™ XL. Os autores não encontraram diferenças significativas entre os dois tratamentos na terceira semana, conforme as escalas CGI e PGA (*Parent Global Assessment*).

Na Inglaterra, um estudo retrospectivo avaliou os resultados da troca do MFD-LI para a apresentação OROS® (87). Os autores identificaram os prontuários de 103 pacientes com idades entre seis e 17 anos, com diagnóstico de TDAH e que fizeram uso do MFD OROS® por pelo menos dois anos. Como resultado, verificaram que 97 sujeitos fizeram a troca do MFD-IR para o MFD OROS®, e que em 29 a resposta foi considerada pobre. Destes últimos, 26 retornaram ao uso do MFD-LI e três pararam o tratamento com medicamentos.

Por último, um estudo ainda não publicado, mas apresentado no 39th *Danube Symposium and 1st International Congress on ADHD (June 2 - 5, 2007, Wuerzburg, Germany)*(36), mostrou bons resultados na transição entre o MFD-LI e MFD OROS®

em uma amostra de pacientes entre seis a 18 anos. Nesse trabalho de três meses, o grupo da Alemanha realizou um ensaio clínico aberto, multicêntrico (73 centros), o qual tinha como objetivo principal avaliar a qualidade de vida de pacientes previamente estabilizados com MFD-LI e que fizeram a troca para MFD OROS®. Os autores constataram que houve uma melhora significativa nas escalas C-GAS e ILK (*Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen*), e que a efetividade do MFD OROS® foi qualificada como “boa” ou “muito boa” por 76% dos médicos avaliadores e 74% dos pais. A conclusão foi que a troca da formulação MFD-LI para MFD OROS® foi associada com melhora significativa dos sintomas clínicos, do funcionamento diário e da qualidade de vida, além de verificar que o OROS® foi bem tolerado entre os pacientes.

Entre os trabalhos citados, nenhum avaliou os resultados da troca entre MFD-LI e MFD SODAS™. Também não foram feitas avaliações em pacientes adultos previamente estabilizados com o tratamento convencional. Dos nove trabalhos citados, quatro (55;66;77) avaliaram o nível de satisfação com uma escala criada com esse propósito. De todos, somente Findling *et al* (29) utilizou uma escala de avaliação de eventos adversos, o que poderia evitar a possibilidade de esquecimento ou confusão quando os pacientes são questionados sobre eventuais efeitos colaterais. O mesmo autor também foi o único a informar o CGI no *baseline* de pacientes em uso de MFD-LI. Em pelo menos duas publicações (38;77), foram permitidos psicoterapia concomitantes, sendo que no estudo alemão, uma abordagem comportamental fazia parte do protocolo de estudo.

3. Referências Bibliográficas

1. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108(4):1033-1044
2. Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(34):842-847
3. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(7):894-921
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC, 1994
5. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E: Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;
6. Berger S, Kugler JD, Thomas JA, Friedberg DZ: Sudden cardiac death in children and adolescents: introduction and overview. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(5):1201-1209
7. Biederman J: Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 33-7
8. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T: Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(3):343-351
9. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M: Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A

- controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4):524-540
10. Biederman J, Mick E, Faraone SV: Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 1998; 133(4):544-551
 11. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 59(9):829-35
 12. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV: Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006; 36(2):167-179
 13. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S: Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 2003; 5(12):833-841
 14. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Prince JB, Faraone SV: Treatment of ADHD with stimulant medications: response to Nissen perspective in the *New England Journal of Medicine*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(10):1147-1150
 15. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR: Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(2):195-206
 16. Carroll KM, Rounsaville BJ: History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry* 1993; 34(2):75-82
 17. Castaneda R, Levy R, Hardy M, Trujillo M: Long-acting stimulants for the treatment of attention-deficit disorder in cocaine-dependent adults. *Psychiatr Serv* 2000; 51(2):169-171

18. Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS: Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(3):269-275
19. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, Guire KE, Champine D, Weatherly RA, Hodges EK, Giordani BJ, Chervin RD: DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(11):1425-1436
20. DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G: Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998; 102(6):1415-1421
21. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Muller G, Gunter M, Hassler F, Ose C, Rothenberger A, Schmeck K, Sinzig J, Stadler C, Uebel H, Lehmkuhl G: Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1:93-101
22. Doyle R: The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27(2):203-214
23. Dulcan M: Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(10 Suppl):85S-121S
24. Faraone SV, Biederman J: What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; 9(2):384-391
25. Faraone SV, Biederman J, Mick E: The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36(2):159-165
26. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M: Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* 2006; 8(4):4

27. Faraone SV, Biederman J, Wilens TE, Adamson J: A naturalistic study of the effects of pharmacotherapy on substance use disorders among ADHD adults. *Psychol Med* 2007; 37(12):1743-52
28. Faraone SV, Biederman J, Zimmerman B: An Analysis of Patient Adherence to Treatment During a 1-Year, Open-label Study of OROS(R) Methylphenidate in Children With ADHD. *J Atten Disord* 2007; 11(2):157-66
29. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M: Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15(8):450-459
30. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management advisory Committee Meeting. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm . 9-2-2006. Último acesso: 11-8-2008.
31. Food and Drug Administration. FDA directs ADHD drug manufacturers to notify patients about cardiovascular adverse events and psychiatric adverse events. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ADHD/default.htm> . 1-2-2007. Último acesso:11-8-2008.
32. Fried R, Petty CR, Surman CB, Reimer B, Aleardi M, Martin JM, Coughlin JF, Biederman J: Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4):567-574
33. Gau SS, Shen HY, Chou MC, Tang CS, Chiu YN, Gau CS: Determinants of adherence to methylphenidate and the impact of poor adherence on maternal and family measures. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(3):286-297
34. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S: Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2 Suppl):26S-49S

35. Hakkaart-van RL, Zwirs BW, Bouwmans C, Tan SS, Schulpen TW, Vlasveld L, Buitelaar JK: Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficient hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(5):316-26
36. Hargarter, L, Klose, N, Gerwe, M, Czekalla, J, Schaeuble, B, and Mattejat, F. Transition from immediate-release methylphenidate (IR-MPH) to extended-release MPH (OROS®-MPH) is associated with an improvement in quality of life in patients with ADHD - Results from an open label study. 2-6-2008. 39th Danube Symposium and 1st International Congress on ADHD; Wuerzburg, Germany.
37. Heger S, Trott GE, Meusers M, Schulz E, Rothenberger A, Rettig K, Medori R, Schreiner A, Remschmidt H: [Switching from a short-acting to a long-acting methylphenidate preparation: a multicentre, open study in children with ADHD]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2006; 34(4):257-265
38. Hoare P, Remschmidt H, Medori R, Ettrich C, Rothenberger A, Santosh P, Schmit M, Spender Q, Tamhne R, Thompson M, Tinline C, Trott GE: 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14(6):305-309
39. Huang YS, Guilleminault C, Li HY, Yang CM, Wu YY, Chen NH: Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: A treatment outcome study. *Sleep Med* 2006; 8(1):18-30
40. Kemner JE, Lage MJ: Effect of methylphenidate formulation on treatment patterns and use of emergency room services. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(4):317-322
41. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Connors CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM: The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):716-723

42. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF: Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(10):1142-1147
43. Lage M, Hwang P: Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(4):575-581
44. Lam LT: Attention deficit disorder and hospitalization owing to intra- and interpersonal violence among children and young adolescents. *J Adolesc Health* 2005; 36(1):19-24
45. Lambert NM, Hartsough CS: Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31(6):533-544
46. Lyseng-Williamson KA, Keating GM: Extended-release methylphenidate (Ritalin LA). *Drugs* 2002; 62(15):2251-2259
47. Maia CR, Matte BC, Ludwig HT, Rohde LA: Switching from methylphenidate immediate release to MPH-SODAS in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17(3):133-142
48. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M: Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(7):565-576
49. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M: Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155(4):493-498
50. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL, III, Roizen ER, Howell KH, Castellanos FX: Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children With ADHD and Later Substance Abuse: Prospective Follow-Up Into Adulthood. *Am J Psychiatry* 2008; 165(5):604-9

51. Marcus SC, Wan GJ, Kemner JE, Olfson M: Continuity of methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(6):572-578
52. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Knight JR, Wechsler H: Nonmedical use of prescription opioids among U.S. college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addict Behav* 2005; 30(4):789-805
53. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, Loo S: Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9):1621-1627
54. Molina BS, Bukstein OG, Lynch KG: Attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder symptomatology in adolescents with alcohol use disorder. *Psychol Addict Behav* 2002; 16(2):161-164
55. Mulas F, Mattos L, Hernandez-Muela S, Gandia R: [Attention deficit hyperactivity disorder therapy update: extended-release methylphenidate.]. *Rev Neurol* 2005; 40 Suppl 1S49-S55
56. Nissen SE: ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354(14):1445-1448
57. Novartis Pharmaceuticals Corp.: Ritalin LA (methylphenidate HCL) product monograph. East Hanover (NJ), Novartis Pharmaceuticals Corp., 2002
58. Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ: Continuity in methylphenidate treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(7):570-577
59. Pelham WE, Foster EM, Robb JA: The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Ambul Pediatr* 2007; 7(1 Suppl):121-131
60. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango

- AN, Morse GD: Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001; 107(6):E105
61. Pliszka S: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(7):894-921
 62. 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):942-948
 63. Poulin C: From attention-deficit/hyperactivity disorder to medical stimulant use to the diversion of prescribed stimulants to non-medical stimulant use: connecting the dots. *Addiction* 2007; 102(5):740-751
 64. Reimer B, D'Ambrosio LA, Gilbert J, Coughlin JF, Biederman J, Surman C, Fried R, Aleari M: Behavior differences in drivers with attention deficit hyperactivity disorder: the driving behavior questionnaire. *Accid Anal Prev* 2005; 37(6):996-1004
 65. Reinhardt MC, Benetti L, Victor MM, Grevet EH, Belmonte-De-Abreu P, Faraone SV, Rohde LA: Is age-at-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7):1109-1116
 66. Remschmidt H, Hoare P, Ettrich C, Rothenberger A, Santosh P, Schmidt M, Spender Q, Tamhne R, Thompson M, Tinline C, Trott GE, Medori R: Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14(6):297-304
 67. Rohde LA, Barbosa G, Polanczyk G, Eizirik M, Rasmussen ER, Neuman RJ, Todd RD: Factor and latent class analysis of DSM-IVADHD symptoms in a school sample of Brazilian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(6):711-718

68. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S: ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(6):716-722
69. Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S: Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9(3):212-218
70. Ross RG: Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7):1149-1152
71. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D: How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165(11):1475-1488
72. Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, Schoener EP: Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(4):244-251
73. Silva R, Muniz R, Pestreich LK, Brams M, Childress A, Lopez FA: Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(4):637-654
74. Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, Philipsen A, Rietschel M: Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257(7):371-7
75. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S: A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(5):456-463

76. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B: Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(5):527-537
77. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE: A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13(1):e50-e62
78. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, Chuang S, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Abikoff H, Oatis M, McCracken J, McGough J, Riddle M, Ghuman J, Cunningham C, Wigal S: Stimulant-Related Reductions of Growth Rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(11):1304-13
79. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, Williams L, Shoulson I, Wigal S: Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):295-305
80. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, Lindemulder E, Wigal S: Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(2):204-211
81. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, Hechtman L, Epstein JN, Pelham WE, Abikoff HB, Newcorn JH, Molina BS, Hinshaw SP, Wells KC, Hoza B, Jensen PS, Gibbons RD, Hur K, Stehli A, Davies M, March JS, Conners CK, Caron M, Volkow ND: Effects of Stimulant Medication on Growth Rates Across 3 Years in the MTA Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8):1015-1027
82. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P, Pechansky F: Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction* 2007; 102(7):1122-1130

83. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade . *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 117-30
84. The MTA Cooperative Group.: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12):1073-1086
85. Thome J, Jacobs KA: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *Eur Psychiatry* 2004; 19(5):303-306
86. Thompson AL, Molina BS, Pelham W, Jr., Gnagy EM: Risky driving in adolescents and young adults with childhood ADHD. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(7):745-759
87. Thompson A, Nazir S, Abbas M, Clarke J: Switching from immediate- to sustained-release psychostimulants in routine treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Bull* 2006; 30247-250
88. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, Webb CL: Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 117(18):2407-2423
89. Wei JL, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA: Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(10):974-979
90. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, Utzinger L, Fusillo S: Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD: A Systematic Review of the Literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(1):21-31

91. Wilens TE, Biederman J, Lerner M: Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(1):36-41
92. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185(8):475-482
93. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S: Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111(1):179-185
94. Wilens TE, Gignac M, Swezey A, Monuteaux MC, Biederman J: Characteristics of Adolescents and Young Adults With ADHD Who Divert or Misuse Their Prescribed Medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(4):408-414
95. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, Stein MA, Conners CK, Duby J, Newcorn J, Bailey CE, Kratochvil CJ, Coury D, Casat C, Denisco MJ, Halstead P, Bloom L, Zimmerman BA, Gu J, Cooper KM, Lynch JM: Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(1):82-90
96. Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J: Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics* 2006; 118(3):1215-1219
97. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, 1992

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal:

Avaliar a resposta à troca do metilfenidato de liberação imediata para o metilfenidato SODAS™ em pacientes com TDAH apresentando sintomatologia estabilizada.

4.2 Objetivos secundários:

Avaliar potenciais fatores preditores de insatisfação e/ou desistência ao tratamento devido à piora dos sintomas ou eventos adversos em pacientes com TDAH que passaram a receber metilfenidato SODAS™ e que estavam previamente estabilizados com a preparação de liberação imediata.

Avaliar o perfil de eventos adversos em pacientes usando metilfenidato SODAS™ por dois meses.

Avaliar a adesão ao tratamento em pacientes usando metilfenidato SODAS™ por dois meses.

5. JUSTIFICATIVAS

Os efeitos do tratamento com metilfenidato de liberação imediata, assim como o metilfenidato de liberação prolongada, no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção/hiperatividade são amplamente conhecidos pela comunidade científica. Entretanto, ainda não existem estudos que tenham avaliado a troca do metilfenidato de liberação imediata para a apresentação SODAS™ em pacientes clinicamente estáveis.

Não existem estudos publicados que tenham avaliado os resultados da troca do metilfenidato de liberação imediata para a apresentação SODAS™ em sujeitos de países em desenvolvimento, ou entre adultos.

Os resultados do presente estudo podem auxiliar o clínico no processo de tomada de decisão quando da troca do metilfenidato de liberação imediata para o metilfenidato SODAS™.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto, registrado sob o número 06-057, foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

7. ARTIGO EM INGLÊS

Switching from Methylphenidate Immediate Release to MPH-SODAS™ in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Carlos Renato Moreira Maia, M.D.; Breno Córdova Matte; Henrique Tschoepke
Ludwig; Luis Augusto Rohde, M.D.

European Child & Adolescent Psychiatry Volume 17, Number 3 / April, 2008

Dr. Maia is child psychiatrist and master-degree student at the Graduate Program of Psychiatry; Mr. Matte and Ludwig are research assistants in the ADHD outpatient program; Dr. Rohde is Professor of Child and Adolescent Psychiatry; all are affiliated with the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. Reprint Requests to Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. E-mail: lrohde@terra.com.br

Potential conflict of interests: The ADHD outpatient program receives research support from the following pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis. Prof Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same companies and is on the advisory board for Eli Lilly & Company. Dr. Maia received travel support from NOVARTIS to present an early version of this paper in the 53rd Congress of the AACAP, San Diego, 2006.

This work was partially supported by research grants from: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) (Grant 307780/2004-0), and

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Medication was provided by NOVARTIS at no cost and without restrictions.

Column title: Switching to Methylphenidate SODAS™

Word count: 3549 (only text)

Pages, tables and figures: 29 pages; 03 tables; 01 figure.

Last revision: 05/21/2007

Abstract

Objective: To assess ADHD symptoms after switching from Methylphenidate Immediate-release (MPH-IR) to Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System (MPH-SODAS™) in clinically stable patients with ADHD and to identify predictors of dissatisfaction with MPH-SODAS™. Method: This is an 8-week open clinical trial. Patients were assigned to MPH-SODAS™ according to their pre-study dose of MPH-IR. Assessments at baseline were conducted using the Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire (SNAP-IV), and the SERS (Barkley’s Side Effect Rating Scale). Potentials predictors of treatment response were evaluated. Results: From sixty-two patients, 47 completed the protocol. There was no significant change in the total score at the SNAP-IV ($F(1, 51.26) = 0.01$; $p = 0.91$) and its subscales scores during the trial. Although no significant effect on the SERS total score ($F(1, 111.49) = 0.75$; $p = 0.39$) was found, one adult patient with a previous cardiovascular condition presented a hemorrhagic cerebral vascular accident resulting in her obit. Overall, 46 (74.2%) patients reported to be satisfied. No factor assessed predicted dissatisfaction in univariate analyses. Conclusion: Results suggested that switching from MPH-IR to MPH-SODAS™ did not affect stabilization of ADHD symptoms in the majority of patients. MPH prescription in patients with previous cardiovascular conditions must be extremely careful. Further studies with long-acting MPH including larger samples and patients not responsive to MPH-IR are needed especially in countries outside the US.

Key words: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System; Methylphenidate; Inattention; Hyperactivity.

Introduction

Immediate-release methylphenidate (MPH-IR) is a pharmacological treatment prescribed worldwide for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (13;45). The MPH-IR, although highly efficacious, is associated with compliance problems since patients need to ingest tablets several times a day (10;32). Also, subjects with ADHD comorbid with conduct or substance use disorders can sell (11%) or misuse (22%) their medications (54). Recent reports suggested that MPH-ER is less prone to misuse or abuse than MPH-IR (40).

The Spheroidal Oral Drug Absorption System (SODAS™) is one of the MPH-ER (extended-release methylphenidate) formulations that mimic the twice-daily administration of MPH-IR, but without serum fluctuations. Fifty per cent of enteric coated delayed release beads are released approximately 4 hours after administration, allowing a twice-daily MPH-IR profile (51). The MPH-SODAS™ formulation allows the immediate release of 50% of the drug, providing a rapid onset when compared with OROS® formulation (26) Metadate CD™ (12) or Equasym™ XL (2).

This new technology of MPH delivery was associated with good results in clinical trials. In a multi-site randomized clinical trial (RCT), Biederman *et al* (5) administered MPH-SODAS™ or placebo to 161 children and adolescents. The administration of MPH-SODAS™ determined significant improvement with an effect size of 0.90 for the Conners' ADHD Scale for teachers. In a comparative study, the MPH-SODAS™ was superior to MPH-OROS® during the first 4 hours after administration in a sample of children and adolescent with ADHD (24).

Few studies have evaluated switching from MPH-IR to MPH-ER. In a laboratory school setting, a clinical trial was conducted to evaluate differences between MPH-IR, MPH-ER (Medikinet®) and placebo in patients with previous use of MPH-IR or MPH-SR (7). Although both formulations were superior to placebo, there was no significant difference between them in overall efficacy. No data was provided regarding clinical effects of switching from previous administered MPH formulations to those used in the protocol. In a three-week open study, Remschmidt *et al* (36) assessed switching from MPH-IR to MPH-OROS®, documenting a decrease of ADHD

symptoms in parent and teacher ratings for children and adolescents treated with MPH-OROS® formulation, and a rate of almost 75% satisfaction with the treatment. In the 12-month results of the same multi-center study (20), the rate of parent/caregiver satisfaction with treatment ranged from 49 to 69% with a retention rate of 63% of patients in the protocol during 1 year. More recently, Heger *et al* (19) also assessed the switching from MPH-IR to MPH-OROS® in 213 clinically stable German patients. A large majority of parents (79%) rated the global efficacy as “good or excellent” and medication was well tolerated. It is important to note that all these trials assessed only spontaneous report of side events. In a Canadian sample (41), MPH-OROS® was compared to MPH-IR in 147 children and adolescents previously treated with MPH. Authors documented superiority of MPH-OROS® in several measures in this 8-week open effectiveness study. Thompson *et al* (48) assessed retrospectively 103 patients for whom MPH-IR was switched to MPH-OROS®. They found that 26/97 patients (27%) had a worsening of symptoms. Finally, Findling *et al* (8) showed that both MPH-IR and Equasym™ XL, a “second generation” ER formulation of MPH, were superior to placebo in improving ADHD symptoms. In addition, Equasym™ XL was non-inferior than MPH-IR in this protocol. To the best of our knowledge, no previous study assessed directly switching from MPH-IR to MPH-SODAS™.

Moreover, there is a scarcity of ADHD clinical trials with MPH-ER formulations in samples outside North America and Europe. Thus, this study aims to: a) assess ADHD symptoms for 8 weeks after switching from MPH-IR to MPH-SODAS™ in clinically stable patients (children/adolescents and adults); b) identify potential predictors of dissatisfaction with MPH-SODAS™, and/ or withdrawal from the protocol due to worsening of symptoms or adverse events.

Method

Sample

The sample was enrolled from the ADHD outpatient clinic at both Adult and Child and Adolescent Psychiatric Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), during the period from October 2005 to January 2006. The HCPA is the

university hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre is the capital of Brazil's southernmost state, with a population of 1,800,000 inhabitants.

Since we have complete data on clinical aspects and response to treatment for patients in our unit, we assessed our data set searching for subjects with the following inclusion criteria:

- a. ADHD diagnosis according to the DSM-IV criteria (1);
- b. clinical stability with MPH-IR defined by scores on all Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire (SNAP-IV) (43) sub-scales - inattention, hyperactive/impulsive and oppositional-defiant - below 1.5 in the last appointment;

The exclusion criteria were:

- a. A clinically coexisting medical condition likely to impede the administration of MPH-SODAS™;
- b. Previous diagnosis of alcohol and/or drug abuse or dependence;
- c. Previous diagnosis of Moderate Mental Retardation. For children and adolescents, the IQ was estimated in our unit based on the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Intelligence Scale—third edition (WISC-III) (52), administered by a trained psychologist (38). In adults, the intellectual functioning was estimated by vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) (53) also applied by a trained psychologist.
- d. Concomitant psychotherapy.

Adult patients and parents of children enrolled in the study provided written informed consent to participate. Children provided verbal assent to be included. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of our university hospital (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America - IRB 00000921).

Diagnostic procedures

The diagnoses of ADHD and comorbid disorders for children and adolescents in our unit were based on a three-stage process:

a. Evaluation with a semistructured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version—K-SADS-E) (30), modified to assess DSM-IV criteria and applied to the parents by trained assistants. Interrater reliability for the ADHD diagnosis was evaluated previously (Kappa coefficient = 0.94, $p < 0.001$) (34).

b. Revision of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (L.A.R.);

c. Clinical evaluation of ADHD and comorbid conditions using DSM-IV criteria by a child psychiatrist who previously received the results of the K-SADS-E. Interviews with parents (usually the mother) and the child or adolescent were conducted. When a diagnostic disagreement occurred in the three-stage process, priority was given to diagnoses derived from clinical interviews (for further details see Rohde (37)).

The psychiatric diagnostic process in adults followed similar steps (15;16;35):

a. Diagnoses of comorbidities were achieved by the application of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV-R) (9).

b. Conduct Disorder and Anti-Social Personality Disorder was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) (39).

c. The diagnosis of ADHD and ODD were achieved by the application of the respective sections of the Portuguese version of K-SADS-E (29). The Kappa coefficients of inter-rater agreement for the K-SADS-E were 1.00 for the childhood ADHD diagnosis, 0.91 for childhood subtype, 1.00 for current ADHD diagnosis and 0.95 for current subtype diagnosis (15). In order to improve reliability, whenever

possible a close member of the family who knew the patient since childhood was also asked about the ADHD symptoms.

Study design

This is an 8-week open clinical trial. All patients fulfilling above mentioned inclusion /exclusion criteria were contacted (see Figure 1). Those patients that accepted to take part in the protocol were fully re-assessed for ADHD symptoms and side events of stimulants (baseline assessment). At this moment, the only exclusion criterion was: a) scores on any SNAP-IV sub-scales - inattention, hyperactive/impulsive and oppositional-defiant - above 1.5.

Pharmacological intervention

Patients were assigned to doses of MPH-SODASTM according to their pre-study dose of MPH-IR (e.g., those receiving 30mg/day of MPH-IR bid or tid were switched to 1 capsule of MPH-SODASTM 30 mg). Subjects receiving intermediary doses were adjusted to higher doses (e.g., 25mg – MPH-IR to 30mg – MPH-SODASTM). If more than one capsule was needed, the rule was to take them all at the same schedule (e.g., those receiving 60 mg/day of MPH-IR, switched to 2 capsules of MPH-SODASTM - 30mg). Patients received blisters containing capsules for 30 days of treatment at the baseline and at week 4. The treatment adherence was checked by direct inquiring patients on compliance at week 4 and 8. Concomitant use of other medications without formal indication for ADHD such as mood stabilizers, and SSRIs was allowed only if there was no need of changing in dosing during the protocol. The MPH-SODASTM capsules were supplied by Novartis Pharmaceuticals (São Paulo, Brazil) at no cost and without restrictions. No additional funding was requested or received from Novartis or any other commercial entity.

Assessment of efficacy and side effects

Subjects were assessed at baseline using the SNAP-IV (43), CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) (18) and the SERS (Barkley's Side Effect Rating Scale) (4). We also evaluated the following potential predictors of treatment response: sex,

age, ethnicity, socioeconomic status, comorbidities, ADHD subtypes, baseline scores on the SNAP-IV, and SERS, length of treatment, concomitant pharmacologic treatment, previous prescribed dose of MPH-IR, and pause of treatment on weekends.

The SNAP-IV is based on a 0 to 3 rating scale and has been frequently used in ADHD investigations including those designed to assess clinical interventions (47;47). The internal consistency of the SNAP-IV varies from good to excellent (42). In a previous study, we obtained a Cronbach's alpha coefficient of 0.74 for the complete scale (26 items) in a different sample (6). The validity of the instrument's translation to Portuguese was assessed previously (28). The scale was completed by a child psychiatrist who was the PI of this project (C.R.M.M.), using information gathered from the subjects' parents for the sample of children and from the patient for the adult sample.

The CGI-S provides a rating for baseline severity symptomatology ranging from 1 (not at all ill) to 7 (extremely ill) (18). It has been extensively used in previous child psychopharmacological studies (21).

The SERS is a 17-item scale of putative side effects of the stimulants. The severity of each symptom is scored from 0 to 9 (4). This scale has been used in several previous protocols to assess side events of stimulants (27;33).

Efficacy and side events were rechecked at week 4 and 8 using respectively the total, inattentive, hyperactive/impulsive scores of the SNAP-IV and the total score of the SERS. Subjects were also asked to report their satisfaction with the treatment in a 5-point Likert scale (from 1=completely dissatisfied, to 5=completely satisfied) similar to others used in previous studies (20).

Data analyses

Analyses of efficacy and side events were performed using a Mixed-Effects Model (MEM) approach which provides a flexible framework for the analysis of repeated measures while accounting for missing data (lost of follow-up) (17;25). For

each analysis, the best covariance structure fitting the data was selected based on the one with the lowest Akaike's information criterion (AIC) (23).

Predictors of dissatisfaction and/ or withdrawal from the protocol due to worsening of symptoms or adverse events were analyzed. First, patients were dichotomized in two groups: a) those who were dissatisfied with treatment (scores 1 or 2 in the Likert scale) and/or dropped out from the protocol; b) patients who adhere to the protocol and were satisfied with MPH-SODASTM. Second, potential predictors such as baseline patient demographic characteristics, IQ, and ADHD symptoms were compared using the χ^2 test or the Fisher's Exact Test (categorical variables) and the Student t test (continuous variables) between the two groups. Statistical analysis was performed using SPSS, version 13.0.

Results

Pre-treatment patient characteristics

From a total sample of 207 children, adolescents and adults with previous methylphenidate-IR use in our dataset, we were able to re-contact 133 patients [74 (58 children +16 adults) were not found in the available address and/or phone]. From the 133 patients contacted, 71 patients were excluded from analyses due to: a) absence of methylphenidate-IR treatment at the moment of re-contact (n = 53); b) absence of ADHD symptom stabilization with methylphenidate-IR treatment at the moment of re-contact (n = 10); c) not accepting participation in the protocol (n = 8). From the sixty-two patients eligible, 47 completed the 8 weeks of treatment. Reasons for dropout during the protocol can be seen in Figure 1. Patients included in the trial (n = 62) and those who were not enrolled (n = 145), were compared by age, gender, ethnicity, IQ, ADHD type, comorbidities, and baseline scores in the SNAP-IV. As expected, the only significant difference between subjects included and excluded was on the number of children and adolescents (p=0.02). Since the majority of our data set was composed by children and adolescents, the number of missed subjects in this age range was higher.

The socio-demographic characteristics, IQ, ADHD subtypes and comorbidities of subjects included in the sample can be found in Table 1. The most prevalent ADHD

type was the combined (67.7%), and the mean age of subjects was 21.19 (SD = 13.43) years old. The main comorbid conditions were Oppositional Defiant Disorder and Anxiety Disorder (respectively found in 48.4% and 29% of the patients). The mean methylphenidate-IR dose at baseline was 0.68 (+/- 0.24) mg/kg/day and the mean methylphenidate-SODASTM dose prescribed at baseline was 0.7 (+/- 0.25) mg/kg/day.

Analyses of Efficacy and Satisfaction

In Mixed-Effect Model analyses, there was no significant change in the total score of the SNAP-IV during the protocol – baseline, week 4 and 8 [F (1, 51.26) =0.012; p=0.913] (see Table 2). The covariance structure with the lowest AIC values was the unstructured. Also, no significant change in SNAP-IV subscales scores was found during the trial: inattentive (I) [F (1, 111.12) =0.255; p=0.614], hyperactivity/impulsivity (H/I) [F (1, 52.25) =1.232; p=0.272] and oppositional/defiant (OD) [F (1, 111.38) =1.244; p=0.267]. Covariance structures with the lowest AIC was the compound symmetry (I and OD) and unstructured (H/I).

Overall, 46 (74.2%) patients reported to be satisfied with the new treatment, 16 (25.8%) were dissatisfied or withdrew from the protocol (see figure 1). Only one patient who finished the protocol reported to be dissatisfied with MPH-SODASTM treatment.

In univariate analyses, we only detected a trend for an association between ethnicity and dissatisfaction (p=0.05). No other variable was significantly associated with dissatisfaction.

Tolerability

In this sample, the side effects profile of MPH-SODASTM was similar to MPH-IR. Using the severity index of the SERS, no significant change in the score was found during the protocol [F (1, 111.49) =0.748; p=0.389]. Since decreased appetite and insomnia are the most frequent adverse events associated to MPH (4;50), we also assessed their change during the protocol. Again, no significant modification in both symptoms was found during the 8-weeks [insomnia: F (1, 48.64) =3.768; p=0.058; decreased appetite: F (1, 51.07) =0.337; p=0.564].

Overall, eleven adverse events occurring at least in 5% in any assessment (baseline, 4 or 8 weeks) were observed according to SERS: insomnia or trouble sleeping, stares a lot or day-dreams, talk less with others, uninterested in others, decreased appetite, irritable, headaches, drowsiness, anxious, bites fingernails and euphoric/unusually happy (table 3).

One adult presented a hemorrhagic cerebral vascular accident (CVA) after the fourth week assessment. The patient, a 51-year old female, had mitral stenosis which was consequence of rheumatic fever in adolescence. She had a successful mitral valvuloplasty in early adulthood. Before the trial, the patient went on routine exams. In the echocardiogram, she exhibited a heart failure functional - class I. This clinical manifestation did not compromise her physical capacity - she was doing regular exercises. In the day of the CVA, the patient presented normal blood levels (110/60 mmhg) and heart frequency (86 bpm). She was on regularly use of atenolol 50mg/day and acetyl salicylic acid 100mg/day since 45 years old. The MPH-IR was prescribed at 0.33 mg/kg/day by her psychiatrist during the 03 months previous the switch to MPH-SODAS™. During the trial, she was re-assessed and followed by the cardiology at our institution. The MPH-SODAS™ was prescribed at 0.33 mg/kg/day, and during the trial she presented normal blood pressure. The patient died after three weeks in the intensive care unit, and the main cause was a respiratory insufficiency associated to the CVA.

Discussion

This study assessed both ADHD symptoms after switching from MPH-IR to MPH-SODAS™ and predictors of dissatisfaction / withdrawal from treatment in clinically stable patients. Few studies addressed ADHD symptoms after switching from MPH-IR to any form of MPH-ER (19;20;36;48), and no previous study was conducted either in population from developing countries or in samples including adults. We did not detect a significant change in the total score at the SNAP-IV and its subscales scores during the trial, suggesting no discontinuity in efficacy between the two formulations in this trial. Overall, the majority of patients reported to be satisfied. No factor assessed significantly predicted dissatisfaction.

We did not find differences on symptom stability after switching from MPH-IR to MPH-SODAS™. Although previous studies assessed switching from MPH-IR to a different formulation of MPH-ER (MPH-OROS®) (36;48), our results concur with their findings suggesting no worsening in response after switching in the majority of patients. In fact, Remschmidt *et al* (36) documented even lower parental scores in the IOWA Conners' Rating Scale after switching in a sample of 105 children and adolescents with ADHD.

There was no significant change on the SERS scores from baseline to week 8. In addition, the mean number of side events was similar among baseline and any reassessment points. Since previous protocols assessing switching or effectiveness of MPH-SODAS™ relied on spontaneous report of adverse events (5;19;20;36;48), comparisons with our investigation were difficult. It is important to note that we reported as adverse event any symptoms that received a score ≥ 1 in the SERS which inflate our rate of adverse events (for a broader discussion on impact of different forms of assessing side events, see Greenhill *et al* (14)). As previously documented in other trials using either MPH-OROS® (19;22), or MPH-SODAS™ (5;22), there is a non-significant trend in our study for the increase of insomnia during the protocol. Although previous trials did not directly compared adverse events between different MPH formulations, this trend in increasing insomnia might be associated with the longer-acting profile of MPH-SODAS™ compared to MPH-IR. One adult presented a serious cardiovascular adverse event in our trial that resulted in her obit. Although it is not possible to assume a direct effect of MPH, this outcome should call attention of clinicians that MPH prescription in patients with previous cardiovascular conditions must be extremely careful and the FDA recommendation should be accomplished (49). It is important to note that this trial was conducted before the findings from the FDA panel on cardiovascular risks of stimulants had been reported (see http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm).

Our rate of satisfaction (74.2%) while switching from MPH-IR to MPH-SODAS™ may reflect the convenience of once-day dosing of this MPH-ER, as speculated in previous studies (11). Since we did not detect any significant reduction in ADHD symptoms with MPH-SODAS™ in patients previously stable with MPH-IR, we can not attribute satisfaction with a higher improvement.

We did not detect any predictors of dissatisfaction or withdrawn from the protocol. Barkley (3) suggested that attention span in hyperactive children could be one of the most useful predictors of response to stimulants drugs. High levels of inattention, hyperactivity, low age (46;55) were all associated to methylphenidate response in some studies. However, one very well-designed study to assess response to MPH in ADHD did not find significant predictors to MPH response, similarly to our results (31). To date, no protocol has evaluated predictors of response or dissatisfaction for switching from MPH-IR to MPH-ER.

This study has several limitations. First, this is an open study. Although RCT are the standard to assess efficacy of medications, this design would have exposed stabilized patients to placebo conditions. However, non-inferiority trials comparing patients with continuous use of MPH-IR to those switched to MPH-SODAS™ might be an interesting alternative (see Findling *et al* (8)). Second, we were unable to identify missing dosages of medication, but the adherence to the protocol was checked by telephone calls in-between each evaluation. Third, the trial was conducted in the end of the school year and the beginning of summer vacation. This fact might have introduced some assessment bias for the sample of children and adolescents. Forth, we were able to collect teacher and family ratings just for the first evaluation in our program. Fifth, it was not possible to measure efficacy throughout the day, as seen in laboratory school protocol (LSP). However, it is important to note that even the LSP lacks to represent a natural environment of the school and home, as mentioned in the COMACS study (44). Finally, we can not exclude a possibility of Error Type II in some analyses due to our sample size. For instance, predictors of dissatisfaction with switching MPH formulations might have appeared if we had assessed a bigger sample size.

Conclusion

Our findings suggest that switching from MPH-IR to MPH-SODAS™ in clinically stable subjects with ADHD is associated with the maintenance of efficacy and no increase in side events. However, a detailed clinical evaluation of patients with suspicion of cardiovascular diseases should be performed when using MPH, as suggested by Wilens *et al* (54). Future RCTs and non-inferiority trials should be

conducted to assess switching from MPH-IR to MPH-ER formulations in different cultures and settings.

Reference List

1. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC
2. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*
3. Barkley RA (1976) Predicting the response of hyperkinetic children to stimulant drugs: a review. *J Abnorm Child Psychol* 4:327-348
4. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K (1990) Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 86:184-192
5. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S (2003) Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 5:833-841
6. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA (2005) Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:748-755
7. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Muller G, Gunter M, Hassler F, Ose C, Rothenberger A, Schmeck K, Sinzig J, Stadler C, Uebel H, Lehmkuhl G (2004) Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1:I93-101

8. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M (2006) Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:450-459
9. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0, 8/98 revision). Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York, NY
10. Gau SS, Shen HY, Chou MC, Tang CS, Chiu YN, Gau CS (2006) Determinants of adherence to methylphenidate and the impact of poor adherence on maternal and family measures. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:286-297
11. Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS (2006) An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:441-455
12. Gonzalez MA, Pentikis HS, Anderl N, Benedict MF, DeCory HH, Dirksen SJ, Hatch SJ (2002) Methylphenidate bioavailability from two extended-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40:175-184
13. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S (2002) Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:26S-49S
14. Greenhill LL, Vitiello B, Riddle MA, Fisher P, Shockey E, March JS, Levine J, Fried J, Abikoff H, Zito JM, McCracken JT, Findling RL, Robinson J, Cooper TB, Davies M, Varipatis E, Labellarte MJ, Scahill L, Walkup JT, Capasso L, Rosengarten J (2003) Review of safety assessment methods used in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:627-633
15. Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Ficher A, Victor MM, Garcia C, de Sousa NO, Nerung L, Belmonte-De-Abreu P (2005) [Interrater reliability for diagnosis in

adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-EJ. *Arq Neuropsiquiatr* 63:307-310

16. Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, Garcia CR, Sousa NO, Rohde LA, Belmonte-De-Abreu P (2006) Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:311-319
17. Gueorguieva R, Krystal JH (2004) Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 61:310-317
18. Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Department of Health, Education, and Welfare, Rockville, MD
19. Heger S, Trott GE, Meusers M, Schulz E, Rothenberger A, Rettig K, Medori R, Schreiner A, Remschmidt H (2006) [Switching from a short-acting to a long-acting methylphenidate preparation: a multicentre, open study in children with ADHD]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 34:257-265
20. Hoare P, Remschmidt H, Medori R, Ettrich C, Rothenberger A, Santosh P, Schmit M, Spender Q, Tamhne R, Thompson M, Tinline C, Trott GE (2005) 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:305-309
21. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R (2006) A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 10:1-162
22. Kratochvil CJ, Lake M, Pliszka SR, Walkup JT (2005) Pharmacological management of treatment-induced insomnia in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:499-501

23. Littell RC, Pendergast J, Natarajan R (2000) Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. *Stat Med* 19:1793-1819
24. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R (2003) Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs* 5:545-555
25. Mallinckrodt CH, Clark WS, David SR (2001) Accounting for dropout bias using mixed-effects models. *J Biopharm Stat* 11:9-21
26. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, Devane CL, Pestreich L, Lee J, Wang Y, Muniz R (2003) Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clin Pharmacokinet* 42:393-401
27. Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson JM, Rohde LA (2004) Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:195-206
28. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D (2007) A Brazilian Version of the MTA-SNAP-IV for evaluation of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional-defiant disorder. *Rev Psiquiatr RS* 28:290-297
29. Mercadante M, Asbarh F, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC (1995) K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica. PROTOC - Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo
30. Orvaschel H (1985) Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 21:737-745
31. Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Vitiello B, Wells KC, Wigal T (2003) Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *J Consult Clin Psychol* 71:540-552

32. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD (2001) Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 107:E105
33. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Guimaraes AP, Roman T, Hutz MH, Rohde LA (2007) Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64:218-224
34. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, Denardin D, da Silva TL, da Conceicao TV, Pianca TG, Rohde LA (2003) Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). *Rev Bras Psiquiatr* 25:87-90
35. Reinhardt, MC, Benetti, L, Victor, MM, Grevet EH, Belmonte-De-Abreu, P., Faraone, S., and Rohde LA. (in press) Is age-of-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder? *Journal of Clinical Psychiatry*.
36. Remschmidt H, Hoare P, Ettrich C, Rothenberger A, Santosh P, Schmidt M, Spender Q, Tamhne R, Thompson M, Tinline C, Trott GE, Medori R (2005) Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:297-304
37. Rohde LA. ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41, 1131-1133. 2002.
38. Satter J (1998) *Assessment of Children*. J Satter, San Diego, CA
39. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, and et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59, 22-33. 1998.

40. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ (2006) PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 163:387-395
41. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE (2006) A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Can J Clin Pharmacol* 13:e50-e62
42. Stevens J, Quittner AL, Abikoff H (1998) Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors. *J Clin Child Psychol* 27:406-414
43. 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 (2001) 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* 40:168-179
44. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirshe Dirksen SJ, Hatch SJ (2004) A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 113:e206-e216
45. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1:I7-30
46. Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg HM, Everitt B, Rutter M (1987) Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychol Med* 17:121-143

47. The MTA Cooperative Group. (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 56:1073-1086
48. Thompson A, Nazir S, Abbas M, Clarke J (2006) Switching from immediate- to sustained-release psychostimulants in routine treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Bull 30:247-250
49. U.S. Food and Drug Administration (2006) Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006: table of contents. Pediatric Advisory Committee-
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm
50. Vitiello B (2001) Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 11:25-34
51. Wang Y, Lee L, Somma R, Thompson G, Bakhtiar R, Lee J, Rekhi GS, Lau H, Sedek G, Hossain M (2004) In vitro dissolution and in vivo oral absorption of methylphenidate from a bimodal release formulation in healthy volunteers. Biopharm Drug Dispos 25:91-98
52. Wechsler D (1991) WISC-III/Manual. The Psychological Corporation, New York, NY
53. Wechsler D. (1981) WAIS-R - Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. Psychological Corporation, Cleveland, OH
54. Wilens TE, Gignac M, Swezey A, Monuteaux MC, Biederman J (2006) Characteristics of Adolescents and Young Adults With ADHD Who Divert or Misuse Their Prescribed Medications. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45:408-414
55. Zeiner P, Bryhn G, Bjercke C, Truyen K, Strand G (1999) Response to methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Paediatr 88:298-303

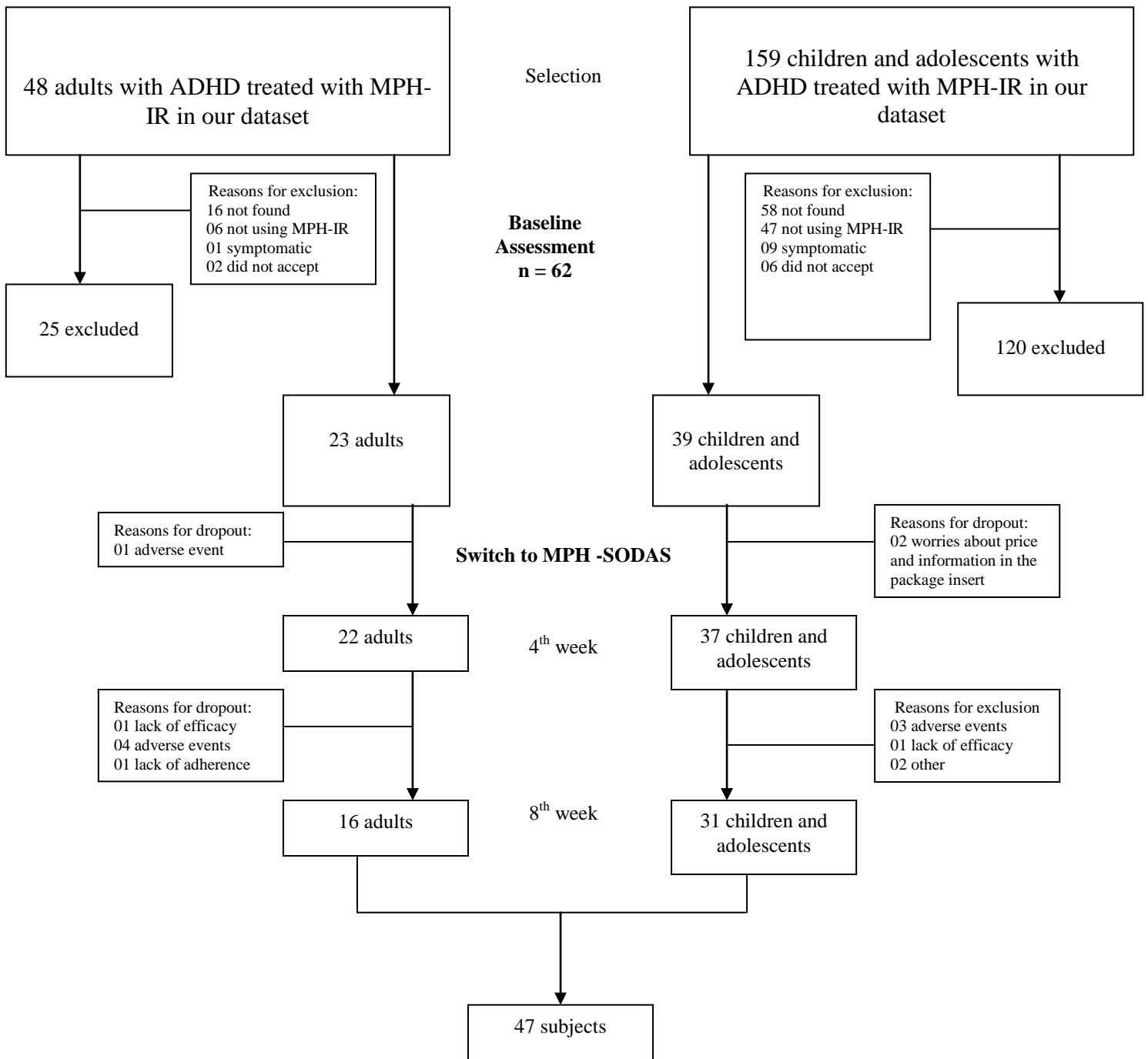


Figure 1: Flow chart for the clinical trial.

Table 1. Baseline Demographic, Clinical Characteristics and MPH Regimen in an Open Clinical Trial of Switching From Methylphenidate Immediate-release to Methylphenidate-SODAS™

<i>Characteristics</i> ^a	<i>Adults</i> (<i>n</i> = 23)	<i>Children and</i> <i>Adolescents</i> (<i>n</i> = 39)	<i>Total</i> (<i>n</i> = 62)
Age - mean (SD)	36.47 (9.98)	12.17 (2.67)	21.19 (13.43)
Gender - n (%)			
Male	9 (39.1)	36 (92.3)	45 (72.6)
Ethnicity - n (%)			
European-Brazilian	20 (87)	31 (79.5)	51 (82.3)
Socioeconomic level - n (%)			
A	1 (4.3)	2 (5.1)	3 (4.8)
B	13 (56.5)	17 (43.6)	30 (48.4)
C	8 (34.8)	16 (41)	24 (38.7)
D	1 (4.3)	4 (10.3)	5 (8.1)
IQ - mean (SD)	97 (7.3)	89.11 (16.07)	92.21 (13.98)
CGI-S - mean (SD)	1.6 (0.83)	1.87 (0.76)	1.77 (0.79)
ADHD Sub-types - n (%)			
Inattentive	4 (17.4)	13 (33.3)	17 (27.4)
Hyperactive/Impulsive	2 (8.7)	1 (2.6)	3 (4.8)
Combined	17 (73.9)	25 (64.1)	42 (67.7)
Comorbidities - n (%)			
Anxiety Disorder *	6 (23.1)	12 (30.8)	18 (29.0)
Conduct Disorder	2 (8.7)	4 (10.3)	6 (9.7)
Oppositional Defiant Disorder	13 (56.5)	17 (43.6)	30 (48.4)
Mood Disorder**	8 (34.8)	2 (5.1)	10 (16.1)
Pretreatment length - months(SD)	20.6 (20.58)	28.02 (20.95)	25.22 (20.96)

Continued on next page

Table 1 (cont.)

<i>Characteristics^a</i>		<i>Adults (n = 23)</i>	<i>Children and Adolescents (n = 39)</i>	<i>Total (n = 62)</i>
Weekend Drug Holidays n (%)	Positive	6 (26.1)	24 (61.5)	30 (48.4)
MPH dose (mg/kg/day): mean (SD)	MPH-IR	0.57 (0.25)	0.74 (0.21)	0.68 (0.24)
	MPH-SODAS™	0.57 (0.25)	0.77 (0.23)	0.70 (0.25)

Note: ^a = mean and standard deviation (in parentheses) are reported for continuous variables; n and percent (in parentheses) are reported for categorical variables. *Generalized Anxiety Disorder, Separation Anxiety Disorder; Agoraphobia; Simple Phobia; Social Anxiety Disorder; Panic Disorder; **Major Depressive Disorder; Bipolar Disorder; Hypomania. Abbreviations: IQ (Intelligence Quotient); ADHD (Attention Deficit/Hyperactive Disorder); MPH-IR (Methylphenidate Immediate Release); MPH-SODAS™ (Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System); CGI-S (Clinical Global Impression-Severity).

Table 2. Mean Score of the SNAP-IV Rating Scale for Children, Adolescents and Adults Who Participated in an Open Clinical Trial of Switching From Methylphenidate Immediate-release to Methylphenidate-SODAS™

<i>Measure</i> ^a	Baseline			Week 4			Week 8			<i>F</i>	<i>p</i>	
	Children/ adolescents n = 39	Adults n = 23	Total n = 62	Children/ adolescents n = 37	Adults n = 22	Total n = 59	Children/ adolescents n = 31	Adults n = 16	Total n = 47			
SNAP-IV Mean / (SD)	Inattention	0.65 (0.33)	0.45 (0.30)	0.58 (0.33)	0.63 (0.42)	0.45 (0.47)	0.56 (0.45)	0.58 (0.40)	0.48 (0.42)	0.55 (0.41)	0.255	0.61
	Hyperactivity/ Impulsivity	0.48 (0.29)	0.51 (0.38)	0.49 (0.32)	0.55 (0.43)	0.37 (0.37)	0.48 (0.42)	0.64 (0.53)	0.42 (0.5)	0.56 (0.53)	1.232	0.27
	Oppositional/ Defiant behavior	0.42 (0.34)	0.41 (0.33)	0.41 (0.34)	0.39 (0.35)	0.24 (0.35)	0.33 (0.36)	0.39 (0.38)	0.35 (0.34)	0.38 (0.36)	1.244	0.26
	Total	0.52 (0.33)	0.46 (0.25)	0.50 (0.24)	0.53 (0.33)	0.36 (0.33)	0.47 (0.34)	0.54 (0.37)	0.42 (0.36)	0.50 (0.37)	0.012	0.91
CGI-S Mean/(SD)	1.87 (0.76)	1.60 (0.83)	-	-	-	-	-	-	-	-		

Note: MPD SODAS™ = Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System. ^a = SNAP-IV = Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity; Mean and standard deviation (in parentheses). There was no significant change in any dimension of the SNAP-IV during the trial in analyses using mixed-effects models ($p > 0.05$).

Table 3. Frequency and Percentage of Adverse Events Reported by Subjects Who Participated in an Open Clinical Trial of Switching From Methylphenidate Immediate-release to Methylphenidate-SODAS™ According to SERS

Adverse Event ^a	Baseline (N=62)		Week 4 (N=59)		Week 8 (N=47)	
	N	%	N	%	N	%
Insomnia or Trouble sleeping	4	6.4	10	16	6	9.6
Stares a lot or day-dreams	4	6.4	5	8	4	6.4
Talks less with others	14	22.6	16	25.7	9	14.6
Uninterested in others	6	9.6	8	12.8	3	4.8
Decreased appetite	24	38.9	22	35.4	22	35.5
Irritable	9	14.5	8	12.8	5	8
Headaches	4	6.4	5	8	2	3.2
Drowsiness	1	1.6	4	6.4	4	6.4
Anxious	5	8	10	16	11	17.7
Bites fingernails	4	6.4	5	8	2	3.2
Euphoric/unusually happy	4	6.4	-	-	-	-
	0	11	11	18.6	5	10.6
	1	14	11	18.6	14	29.8
	2	7	8	13.6	4	8.5
	3	10	9	15.3	6	12.8
	4	4	3	5.1	4	8.5
	5	6	9	15.3	5	10.6
	6	3	4	6.8	3	6.4
	7	4	1	1.7	2	4.3
	8	2	2	3.4	2	4.3
	9	1	1	1.7	2	4.3
	W/I	-	3	4.8	15	24.2
	Mean (SD)	2.82 (2.44)	2.83 (2.37)	100%	3.12 (2.59)	100%

Continued on next page

Table 3. (Cont.)

^a The table lists adverse events that occurred in at least 5% of Methylphenidate-treated patients (Immediate release at baseline and SODAS™ at weeks 4 and 8). ^b The table lists the number of adverse events that occurred during baseline, week 4 and week08.

Notes: Methylphenidate-IR: Methylphenidate-Immediate Release; SODAS™: Spheroidal Oral Drug Absorption System; ADHD: Attention Deficit/Hyperactive Disorder; SERS: Barkley's Side Effect Rating Scale; SD: Standard Deviation; W/I: Without Information.

8. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou os efeitos da troca do MFD-LI para o MFD SODAS™ em pacientes jovens e adultos com TDAH clinicamente estáveis. Os resultados mostraram que, em pacientes beneficiados pelos efeitos do MFD-LI, os sintomas relacionados ao transtorno não modificaram ao longo de 08 semanas.

Embora existam outros ensaios clínicos semelhantes ao que realizamos, todos foram feitos em países europeus ou norte-americanos, e a grande maioria utilizou a apresentação OROS® – que substituiria três tomadas ao dia do MFD-LI. O fato de nossa amostra ser composta por sujeitos que usavam MFD-LI duas ou mais vezes ao dia poderia apontar para uma possível perda de eficácia por ocasião da troca, pois o MFD SODAS™ mimetiza duas tomadas ao dia da apresentação MFD-LI. Entretanto não foi o que ocorreu, pois o nível de satisfação de 74,2% encontrado, e a estabilização dos sintomas ao longo de oito semanas pode ser o resultado da conveniência do uso de MFD SODAS™ uma vez ao dia. Porém, a realização de novos estudos com diferentes apresentações de MFD poderia nos esclarecer se a apresentação SODAS™ substitui posologias superiores a duas vezes ao dia. Por outro lado, os resultados aqui encontrados não retratam integralmente as características da troca de MFD em pacientes de países em desenvolvimento, mas são as primeiras informações disponíveis na literatura médica. Talvez um dos pontos fortes deste trabalho foi poder mostrar que esse tipo de ensaio clínico é viável em centros brasileiros e que a realização de pesquisas de tal porte poderia deixar de ser um privilégio de países do hemisfério norte.

De acordo com os nossos resultados, não encontramos preditores de insatisfação e/ou desistência do tratamento nos 16 pacientes excluídos ao longo das 08 semanas de tratamento. O fato de a troca ter ocorrido entre tratamentos semelhantes, ou seja, metilfenidato de liberação imediata por metilfenidato de liberação prolongada poderia ser uma explicação para tal resultado. Entretanto, para que pudéssemos avaliar com maior acurácia os referidos preditores talvez fosse necessário expor pacientes clinicamente estáveis ao uso de placebo, o que seria eticamente inaceitável. Sendo assim, os estudos de não inferioridade, ou estudos de equivalência são uma alternativa

aceita no meio científico, e uma fonte de informação auxiliar nos processos de tomadas de decisões.

A mensuração e análise dos eventos adversos através da SERS sugerem que a troca entre MFD-LI e MFD SODAS™ foi bem tolerada entre os pacientes que completaram o protocolo. A estratégia de utilizar uma escala de eventos adversos para estimulantes auxiliou os pacientes e seus familiares a recordarem eventos já esquecidos ou não valorizados, e mostrou-se útil na avaliação da tolerância ao longo do tratamento. Esse recurso, não utilizado por estudos semelhantes, pode ser apontado como mais um ponto forte de nosso ensaio clínico.

A morte por AVCH de um dos pacientes é um evento que necessita atenção, mesmo que não seja possível encontrar uma associação direta entre o uso do metilfenidato, o AVCH e o óbito da paciente. É importante destacar que a paciente era portadora de uma estenose aórtica, o que atualmente é recomendação para uma avaliação cardiológica e cuidadoso seguimento quando receitado estimulantes. Mesmo com todos os cuidados tomados (acompanhamento e liberação da equipe de cardiologia, e o uso criterioso do metilfenidato) não foi possível evitar o óbito, que ocorreu por outra causa que não a cardíaca. Mesmo assim, o fato pode servir como um exemplo para clínicos que prescrevem estimulantes a seguirem as recomendações publicadas recentemente pela *American Heart Association*.

Tendo em vista que o metilfenidato é o tratamento mais utilizado no controle dos sintomas do TDAH, e que a doença pode estar associada a eventos negativos na vida dos indivíduos afetados, é necessário que se criem meios de aumentar a adesão ao tratamento. As apresentações de metilfenidato de longa ação podem representar um meio para se alcançar tal objetivo.

ANEXO 1

MTA SNAP – IV Escala de pontuação para pais e professores

Nome:.....Sexo:.....Idade:.....Escolaridade:..... Etnia:.....
Avaliado por:.....Tipo de Classe:.....Tamanho da Classe:.....

Para cada item, marque a coluna que melhor descreve esta criança:

	NEM UM POUCO	UM POUCO	BASTANTE	DEMAIS
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldades de manter atenção em tarefas ou atividades de lazer.				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele.				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldades para organizar tarefas e atividades.				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades (p.ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros).				
8. Distrai-se com estímulos externos.				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia.				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira.				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em situações em que se espera que fique sentado.				
12. Corre de um lado para o outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado.				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma.				
14. Não para ou freqüentemente está “a mil por hora”.				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas.				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez.				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex: mete-se nas conversas / jogos).				
19. Descontrola-se.				
20. Discute com adultos.				
21. Desafia ativamente ou se recusa a atender pedidos ou regras de adultos.				
22. Faz coisas de propósito que incomodam outras pessoas.				
23. Culpa os outros pelos seus erros ou mau comportamento.				
24. É irritável ou facilmente incomodado pelos outros.				
25. É raivoso e ressentido.				
26. É rancoroso ou vingativo.				

ANEXO 2

Escala SNAP para adultos

Nome do Paciente: _____ Data: _____ Idade: _____

Para cada item escolha a coluna que melhor descreve você:

	Nem um pouco	Um pouco	Bastante	Demais
1 Falho em prestar atenção aos detalhes ou cometo erros por falta de cuidado em trabalhos ou em tarefas				
2 Tenho dificuldade para manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3 Pareço não escutar quando me falam diretamente				
4 Não sigo instruções e falho em terminar tarefas ou obrigações.				
5 Tenho dificuldades para organizar tarefas ou obrigações				
6 Evito, não gosto ou reluto em envolver-me em tarefas que me exijam manutenção de esforço mental.				
7 Perco coisas necessárias para minhas atividades (chaves, livros, lápis, material de trabalho, contas)				
8 Sou distraído por estímulos do ambiente.				
9 Sou esquecido nas atividades diárias				
10 Sou Irrequieto com as mãos ou pés ou me remexe na cadeira				
11 Abandono minha cadeira em situações nas quais esperam que permaneça sentado				
12 Sou inquieto, não consigo me manter em um mesmo lugar				
13 Tenho dificuldade de me envolver silenciosamente em atividades de lazer				
14 Estou a mil ou freqüentemente ajo como se estivesse “a todo vapor”.				
15 Falo em demasia				
16 Dou respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas				
17 Tenho dificuldade para aguardar minha vez				
18 Interrompo ou me intrometo com os outros (ex. intrometo-me em conversas)				
19 Me descontrolo				
20 Discuto com os outros				
21 Ativamente desafio ou me recuso a seguir os pedidos dos chefes ou as regras				
22 Faço coisas para incomodar os outros de propósito				
23 Culpo os outros pelos meus erros ou má conduta				
24 Sou sensível ou facilmente incomodado pelos outros				
25 Sou raivoso ou ressentido				
26 Sou malvado ou vingativo				

ANEXO 3

CGI – 1 (GRAVIDADE) [apenas na consulta inicial]

Considerando sua experiência clínica, como você avalia o estado mental deste paciente neste momento?

0	Não avaliado	
1	Normal	(ausência de sintomas)
2	Estado borderline	(duvidosa, transitória ou sem prejuízo funcional)
3	Levemente doente	(prejuízo funcional leve)
4	Moderadamente doente	(desempenha atividades com esforço)
5	Acentuadamente doente	(sintomas intensos, desempenho limitado)
6	Gravemente doente	(consegue desempenhar praticamente só com assistência)
7	Extremamente doente	(desempenho completamente comprometido)

CGI – 2 (MELHORA CLÍNICA) [para as consultas de seguimento]

0	Não avaliado
1	Muito melhor
2	Melhor
3	Pouco melhor
4	Não houve mudança
5	Pouco pior
6	Pior
7	Muito pior

CGI-3 (EFICÁCIA) [para as consultas de seguimento]

EFEITOS TERAPÊUTICOS	EVENTOS ADVERSOS			
	Nenhum	Não interfere com as atividades do paciente	Interfere significativamente com as atividades do paciente	Superam os efeitos terapêuticos
NOTÁVEIS: melhora importante, quase completa remissão dos sintomas	01	02	03	04
MODERADOS: remissão parcial dos sintomas	05	06	07	08
MÍNIMOS: discreta melhora, não alterou o estado do paciente	09	10	11	12
INALTERADO OU PIOR	13	14	15	16
NÃO AVALIADO	00			

ANEXO 4

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÕES ESTIMULANTES

Nome:

Data:

Pessoa que completou este questionário:

INSTRUÇÕES

Por favor, pontue cada comportamento de 0 (ausente) até 9 (grave). Circule somente um número ao lado de cada item. Um zero significa que você não tem visto o comportamento nesta criança durante a última semana, e um 9 significa que você tem notado o comportamento e acredita que ele seja ou muito grave ou ocorra muito frequentemente.

Comportamento	Ausente									Sério
Insônia ou dificuldade para dormir	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pesadelos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fica com olhar perdido ou sonha acordado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fala menos com os outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desinteressado pelos outros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Apetite diminuído	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Irritável	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dores de estômago	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dores de cabeça	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Triste / Infeliz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chora fácil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ansioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rói as unhas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Eufórico/Feliz fora do comum	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tontura	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tiques ou movimentos de nervoso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

ANEXO 5

Escala de satisfação com o tratamento com Metilfenidato-SODAS™

Data: ____/____/____

Quão satisfeito você está em relação ao novo tratamento?

1 - Muito insatisfeito

2 - Insatisfeito

3 - Indiferente

4 - Satisfeito

5 - Muito satisfeito

Data: ____/____/____

Quão satisfeito você está em relação ao novo tratamento?

1 - Muito insatisfeito

2 - Insatisfeito

3 - Indiferente

4 - Satisfeito

5 - Muito satisfeito

ANEXO 6

CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Para a classificação sócio-econômica dos entrevistados, estamos utilizando o critério: ABIPEME. Este critério é baseado na soma de pontos, conforme segue.

Por favor, circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

a) Instrução do chefe da família	ABIPEME
Analfabeto Primário incompleto (não completou a 4ª série do ensino fundamental)	0
Primário completo Ginasial incompleto (não completou a 8ª série do ensino fundamental)	5
Ginasial completo Colegial incompleto (não completou a 3ª série do ensino médio)	10
Colegial completo Superior incompleto (iniciou, mas não terminou faculdade)	15
Superior completo	21

Itens de conforto familiar - critério ABIPEME

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

Itens de posse	Não tem	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e+
Automóvel	<input type="checkbox"/>	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	<input type="checkbox"/>	4	7	11	14	18	22
Banheiro	<input type="checkbox"/>	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	<input type="checkbox"/>	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo o do carro)	<input type="checkbox"/>	2	3	5	6	8	9
Máquina de lavar roupa	<input type="checkbox"/>	8	8	8	8	8	8
Vídeo cassete	<input type="checkbox"/>	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	<input type="checkbox"/>	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	<input type="checkbox"/>	7	7	7	7	7	7

Os limites de classificação ficaram assim definidos:

Classes	critério ABIPEME
A -	89 e +
B -	59/88
C -	35/58
D -	20/34
E -	0/1

ANEXO 7

Artigos que avaliaram a troca de MPH

Autor, ano	Medicamento	Tipo de estudo	Tempo de Tto	Nº de avaliações	Tipo de análise	Escala aplicadas	Nº Pctes contatados	Nº Pctes que entraram na análise	Nº Pctes que completaram	Nº de perdas por Ev. Adv. (%)	Wash-out?	Media da idade	Sexo (total da amostra)		Tipo de ajuste de dose	Psicoterapia?	Nível de satisfação?
													M(%)	F(%)			
Dopfner, 2004	Medikinet® retard	Multicêntrico Duplo-cego Randomizado C/placebo <i>Cross-over</i>	2.5 semanas	05		SKAMP PERMP FBB- HKS DISYPS- K	82	79	-	-	Não	10.0	71 (89.9)	8 (10.1)	Otimizada	Sim	Não
Mulas, 2005	OROS®	Restrospectivo	N/A	02	N/A	Satisfação	93	93	N/A	N/A	Não	N/I	N/I	N/I	Otimizada	N/A	Sim
Remschmidt, 2005	OROS®	Multicêntrico Aberto	03 semanas	04	ITT LOCF	IOWA GAE Satisfação	105	99	99	05 (4.8)	Não	N/I	90 (85.7)	15 (14.3)	Otimizada	N/A	Sim
Hoare, 2005	OROS®	Multicêntrico Aberto	12 meses	07	ITT	IOWA GAE GAA SNAP-IV	105	89	56	16 (15.2)	Não	N/I	N/I	N/I	Otimizada	N/A	Não
Steele, 2006	OROS®	Multicêntrico Aberto	08 semanas	04	ITT LOCF	IOWA CPRS PSI CGI-S CGI-I VAS RUQ	187	145	121	06	03 dias	N/I	N/I	N/I	Otimizada	Permitido	Sim
Heger, 2006*	OROS®	Multicêntrico Aberto	03 semanas	-	-	-	-	213	-	-	-	-	-	-	-	-	Sim
Findling, 2006	Equasym XL MFD-IR Placebo	Duplo-cego Randomizado Multicêntrico	03 semanas	02	LOCF PP	IOWA SNAP-IV CGI PGA BSERS	346	318	285	14 (PLA) 4 (MFD-IR) 3 (EqXL)	Não	N/I	N/I	N/I	Equivalente	N/I	Não
Thompson, 2006	OROS®	Retrospectivo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	92	63	N/I	N/I	12.9	N/I	N/I	Equivalente Otimizada	N/I	N/A
Hargarter, 2007	OROS®	Multicêntrico Aberto	03 meses	03	ITT LOCF	IOWA C-GAS CGI ILK	N/I	296	N/I	N/I	N/I	10.4	(85)	(15)	Otimizada	N/I	N/A

Legenda:

BSERS: Barkley Side Effects Rating Scale; C-GAS: Child Global Assessment Scale; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CPRS: Conners Parent Rating Scale (short); DISYPS-K: Diagnostic System for Mental Disorders in Childhood and Adolescence;

FBB-HKS: Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen; GAE: Global Assessment of Effectiveness; GAA: Global Assessment of Adequacy; ILK: Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen; ITT: Intent-to-treat; IOWA: Inattention/Overactivity With Aggression Conners Rating Scale; LOCF: Last observation carried forward; MFD-IR: Metilfenidato de Liberação Imediata; N/A: Não se aplica; N/I: não informado; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; PGA: Parent's Global Assessment; PP: Per-protocol; PSI: Parent Stress Index; RUQ: Resource Use Questionnaire; SKAMP: Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham scale; SNAP-IV: Swanson, Nolan, and Pelham – IV Questionnaire; VAS: Visual Analog Scale;

*Acesso apenas ao resumo do artigo.

M217a Maia, Carlos Renato Moreira

Avaliação da troca do metilfenidato de liberação imediata para o metilfenidato de liberação prolongada no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade / Carlos Renato Moreira Maia ; orient. Luis Augusto Paim Rohde. – 2009.

87 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Transtorno da Falta de Atenção com Hiperatividade 2.

Metilfenidato 3. Criança 4. Adolescente 5. Adulto I. Rohde, Luis

Augusto Paim II. Título.

NLM: WS 350.8.A8